GRETA HAMMARSTEN

CALCIUMOXALAT ALS STEINBILDNER IN DEN HARNWEGEN

EINE EXPERIMENTELLE STUDIE ÜBER

CALCIUMOXALAT ALS STEINBILDNER IN DEN HARNWEGEN

SPEZIELL MIT RÜCKSICHT AUF DIE BEDEUTUNG DES MAGNESIUMS

VON

GRETA HAMMARSTEN

MED. KAND., I.D.

AKADEMISCHE ABHANDLUNG

WELCHE ZUR ERLANGEN DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE MIT BESONDERER GENEHMIGUNG SEINER KÖNIGLICHEN MAJESTÄT AN DER UNIVERSITÄT ZU LUND IM HÖRSAAL DES MEDIZINISCH-CHEMISCHEN INSTITUTES AM 8. MAI 1937 UM 10 UHR VORMITTAGS ÖFFENTLICH VERTEIDIGT WIRD

LUND
C. W. K. GLEERUP

LEIPZIG
OTTO HARRASSOWITZ

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

LUNDS UNIVERSITETS ÅRSSKRIFT. N. F. Avd. 2. Bd 32. Nr 12.
KUNGL. FYSIOGRAFISKA SÄLLSKAPETS HANDLINGAR. N. F. Bd 47. Nr 12.

EINE EXPERIMENTELLE STUDIE ÜBER

CALCIUMOXALAT ALS STEINBILDNER IN DEN HARNWEGEN

SPEZIELL MIT RÜCKSICHT AUF DIE BEDEUTUNG DES MAGNESIUMS

VON

GRETA HAMMARSTEN

AUS DEM MEDIZINISCH-CHEMISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT LUND

LUND
C. W. K. GLEERUP

LEIPZIG
OTTO HARRASSOWITZ

Der K. Physiographischen Gesellschaft am 10. März 1937 vorgelegt.

LUND
HÅKAN OHLSSONS BUCHDRUCKEREI
1 9 3 7

VORWORT.

Die vorliegende Arbeit ist am Medizinisch-Chemischen Institut der Universität in Lund während der Zeit Juli 1933—Dezember 1936 ausgeführt worden. Für den Arbeitsplatz am Institut mit seinen ausserordentlich guten Arbeitsbedingungen, sowie für das ermutigende Interesse und die wertvolle Kritik während der Vollführung der Arbeit, sage ich dem Direktor des Institutes, Herrn Professor Erik M. P. Widmark meinen ehrerbietigsten und herzlichen Dank.

Für das wohlwollende Interesse, das Herr Professor Göran Liljestrand, Stockholm und Herr Professor Sven Ingvar, Lund stets meiner Arbeit entgegengebracht haben, spreche ich Ihnen hiermit meinen ehrerbietigen Dank aus.

Die Bestimmungen des Citronensäuregehaltes im Harn der Versuchstiere sind am Physiologischen Institut der Universität ausgeführt worden. Dem Direktor dieses Institutes, Herrn Professor T. Thunberg sage ich hierfür meinen ehrerbietigen Dank.

Die histologische Präparierung ist durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Professor T. Hellman am hiesigen Histologischen Institut ausgeführt worden. Ich möchte hierfür Herrn Professor T. Hellman meinen ehrerbietigen Dank aussprechen. Auch sage ich Frau Märta Laurin meinen Dank für eine sorgfältig ausgeführte technische Arbeit.

Herrn Dozent Erik Moberg, Herrn Dozent Rolf Norin, Herrn Dozent B. Scherstén und Herrn Med. Lic. Sune Genell danke ich herzlich für wertvolle Ratschläge und freundliche Hilfe auf ihrem Spezialgebiete; ebenso danke ich Herrn Lektor Z. Łakociński für die Hilfe bei der Übersetzung der Arbeit von Jacób und Luczak.

Phil. Mag. Frau Marit Neymark hat 6 Monate lang als mein Assistent gearbeitet und hat dabei mit grösster Sorgfältigkeit und Interesse ihren Teil der anstrengenden Analysenarbeit ausgeführt. Ich möchte hiermit für die gute Zusammenarbeit herzlich danken, sowie für die mir bei den Kontrollberechnungen geleistete Hilfe.

Fräulein Ida Hallin und Wava Osberg, die die Versuchtstiere gepflegt haben und im übrigen an der technischen Arbeit teilgenommen haben, danke ich hiermit für die grosse Sorgfalt und Geduld, mit der sie ihre anstrengende Arbeit ausgeführt haben.

Für die Mikrophotogramme und die photographischen Reproduktionen — mit Ausnahme der Röntgenphotogramme — danke ich dem Präparator am hiesigen Anatomischen Institut, Herrn O. Mattsson.

Frau Maria Grönwall verdanke ich die deutsche Übersetzung.

Die Untersuchung ist durch finanzielle Hilfe von »Stiftelsen Therese och Johan Anderssons Minne», sowie von »Kungl. Fysiografiska Sällskapet i Lund» ermöglicht worden. Für diese grosszügige finanzielle Unterstützung sage ich den Kuratorien meinen ehrerbietigsten Dank.

Lund, den 28. Februari 1937.

Greta Hammarsten.

Inhalt.

Einleitung und Historik 9
Problemstellung 18
Kap. I. Die Löslichkeit des Calciumoxalates unter variierenden Bedingungen 19
A. Die verschiedenen Hydratformen des Calciumoxalates 19
B. Die verschiedenen Formen von Oxalatsteinen 20
C. Die Löslichkeit des Calciumoxalates im Harn, im Vergleich zu seiner Löslichkeit in Wasser und Salzlösungen 23
1. Die Löslichkeit des Calciumoxalates in Wasser und im Harn 23
2. Die Löslichkeit des Calciumoxalates bei Gegenwart von anorganischen Salzen 26
3. Die Löslichkeit des Calciumoxalates bei Anwesenheit von Harnstoff und Hippursäure 26
4. Der Einfluss der Citronensäure auf die Löslichkeit des Calciumoxalates 29
Zusammenfassung Kap. I 33
Kap. II. Die experimentelle Erzeugung von Calciumoxalatkonkrementen an Ratten 34
A. Die Zucht der Versuchstiere und dergl. 34
B. Verwendete Kostarten und Salzgemische 36
1. Richtlinien für die Zusammensetzung der Kost 36
2. Die Zusammensetzung der Kost 36
Grundkost I 38
Grundkost II 40
Vergleichende Übersicht über die Zusammensetzung der beiden Grundkosten, Tab. 3 a 43
Die Zusammensetzung der Totalkosten, Tab. 3 b 44
3. Der Fett- und Kohlehydratgehalt der Grundkosten 44
4. Der Eiweissgehalt der Grundkosten 45
5. Der Gehalt der Grundkosten an Säure- und Basenäquivalenten 45
6. Prüfung der »Normalkost», Serie IV, Gruppe 211 47
7. Oxalsäurezufuhr 49
C. Röntgenphotographie als Kontrolle für die Steinbildung und deren Entwicklungsdauer 49
D. Resultate der Fütterungsversuche 49
E. Die Steinanalyse 52
F. Primäre oder sekundäre Steine 55
G. Histologische Untersuchung der Nieren. Gewicht der Tiere nach Abschluss des Versuches 57
H. Mikrolithiasis 58
Zusammenfassung Kap. II 60

Kap. III. Angewandte Methodik bei der Untersuchung von Futter, Harn und Faeces 63
A. Versuchsanordnung 63
B. Methoden zur Analyse 64
1. Calcium 64
2. Magnesium 65
3. Phosphor 66
4. pH 67
5. NH_3 67
6. Bestimmung des Schutzkolloidgehaltes im Harn 67
7. Bestimmung von Oxalsäure 68
Kap. IV. Die Ausscheidung von Ca, Mg, P, NH_3, Citronensäure, Oxalsäure und H-Ionen mit dem Harn 69
A. Calcium und Magnesium 69
B. Die Differenz in der Steinfrequenz bei weiblichen und männlichen Tieren bei gewissen Kostformen 74
C. Phosphor 75
D. NH_3 75
E. Oxalsäure und Citronensäure 75
Zusammenfassung Kap. IV 77
Kap. V. Der Calcium-, Magnesium- und Phosphorumsatz in den verschiedenen Serien 79
A. Der Mineralumsatz 80
1. Bilanzversuche Nr. 1—16 80
2. Diskussion über den Calciumumsatz in den Bilanzversuchen 1—16 92
3. Bilanzversuch Nr. 17 94
4. Über negative Calciumbilanz 96
5. Magnesiumumsatz 98
6. Phosphorumsatz 98
7. Die Beziehungen zwischen dem Calcium-, Magnesium- und Phosphorumsatz 100
B. Die Azidität des Dünndarminhaltes bei den verschiedenen Kostformen 105
Zusammenfassung Kap. V 106
Kap. VI. Die Ausscheidung von Oxalsäure und Citronensäure und deren Relation zur Calcium-, Magnesium- und NH_3-Ausscheidung 108
A. Die Ausscheidung von Oxalsäure 108
1. Die Ausscheidung von Oxalsäure mit dem Harn bei Zufuhr von Natrium- oder Ammoniumoxalat 108
2. Die Ausscheidung von Oxalsäure bei Normalkost (211), sowie bei dieser Kost + getrocknetem Spinat 109
B. Die im Harn und in den Fäkalien zurückgewonnene Oxalsäuremenge nach Verfütterung von frischem Spinat 113
C. Versuche mit Spinatverfütterung an jungen Ratten über eine längere Zeitspanne, um festzustellen, inwiefern Nierenschädigungen auftreten 114
D. Die Oxalsäure- und Citronensäureausscheidung bei sukzessiver Verfütterung von verschiedenen Kostformen (spez. mit Variation des Mg-Gehaltes) 115
1. Vergleich zwischen Grundkost I und Grundkost II 115
2. Vergleich zwischen magnesiumarmer und magnesiumreicher Kost bei gleichzeitiger hoher Vitaminzufuhr 118
Zusammenfassung Kap. VI 119

Kap. VII. Der Einfluss der Schutzkolloide auf die Steinbildung 120
Zusammenfassung Kap. VII 123
Kap. VIII. Die Bedingungen für die Entstehung von Calciumoxalatsteinen .. 124
Zusammenfassung Kap. VIII 125
Kap. IX. Prophylaxe und Therapie gegen Calciumoxalatsteine 126
A. Eigene Versuche, um durch diätetische Therapie gebildete Oxalatkonkremente wieder aufzulösen 126
B. Vorschläge für die Prophylaxe und Therapie gegen Oxalatsteinbildung .. 129
Zusammenfassung Kap. IX 129
Kap. X. Der menschliche Bedarf an Calcium, Magnesium und Phosphor 130
Der Gehalt unserer gebräuchlichsten Nahrungsmittel an diesen Stoffen. Tab. 27 138
Oxalsäurereiche Vegetabilien. Tab. 28 139
Zusammenfassung 140
Literatur 144

Einleitung und Historik.

Die ausgezeichnete Zusammenstellung, die Burr und Medes (1935) kürzlich über die bekannten biologischen und chemischen Faktoren bei der Steinbildung in den Harn- und Gallenwegen veröffentlicht haben, erübrigt eine eingehende Darlegung der auf diesem Gebiete bekannten Tatsachen. Nur eine kurze Übersicht kann hier angebracht sein.

Steinkrankheiten dürften hauptsächlich bei den zivilisierten Völkern vorkommen und sind hier seit Jahrtausenden bekannt. Die drei grössten »Steindistrikte» (Indien, Mesopotamien, Süd-China) gehören zu den ältesten Zivilisationsgebieten der Welt. In der Regel ist das Vorkommen von Steinen häufig, wenn die Bevölkerung von einer monotonen, speziell kohlehydratreichen Kost lebt, selten bei variierender Kost. In Europa fand man nicht selten Steinkrankheiten in Holland, gewissen Teilen von England, Lothringen, im östlichen und südöstlichen Frankreich, auf dem Balkan, sowie an der Wolga. Die in neuerer Zeit in gewissen Teilen Europas konstatierte Abnahme der Steinfrequenz, wird mit einer verbesserten Hygiene und Kost in Verbindung gesetzt; ganz besonders gilt dieses für die Frequenz der Harnsteine bei Kindern. In West- und Mitteleuropa, wo sich in den letzten Jahrzehnten eine verbesserte Kinderhygiene ausgebildet hat, ist die Steinfrequenz bei der Jugend beträchtlich gesunken, in Osteuropa und Asien beobachtet man dagegen bei Kindern noch häufig Steine. Ein Rückgang der Steinfrequenz bei Kindern wird auch in Amerika verzeichnet (Mertz u. Lewis 1934).

Während man also in gewissen Gegenden ein Absinken der Steinfrequenz beobachtet, hat man in den letzten Jahrzehnten an anderen Stellen wiederum eine so starke Steigerung von speziell Nieren- und Ureterstein-Fällen beobachten können, — Schweiz, verschiedene Orte in Deutschland und Österreich, Ungarn, gewisse Teile von Amerika —, dass man von einer »Nierensteinwelle» spricht. Auch in Schweden ist nach 1918 eine Häufung der Fälle von Nieren- und Uretersteinen eingetreten, die nach Hellström (1932) nicht allein durch die verbesserte Diagnostik und die grössere Bereitschaft der Bevölkerung, Krankenhauspflege zu suchen, erklärt werden kann.

Nach Wulff (1936) muss die starke Steigerung der Nieren- und besonders der Uretersteine im Material der Lunder Klinik in der Zeit von 1933—31. 5. 1936 ganz und gar der verbesserten Diagnostik zugeschrieben werden. Lett (1936) hat die Steinfrequenz (2781 Fälle unter 279569 Patienten) am London Hospital

während der Jahre 1905—34 untersucht. Nach einem Rückgang in der Anzahl der Steinfälle in den Jahren 1915—19, findet er von 1925 an eine bedeutende Steigerung bei Erwachsenen, und in den letzten Jahren 1930—34 »the rise is remarkable». Bei Kindern dagegen findet er die Steinfrequenz herabgesetzt. Seine Folgerungen werden hier angeführt: »Improvement in diagnosis may be partly responsible for this rapid increase of stone in the urinary tract, but one cannot help inclining to the opinion that stone in adults is becoming more common».

Vergleicht man das Vorkommen von Steinen bei den verschiedenen Volksklassen, findet man in den ärmeren Schichten der Bevölkerung häufiger Steine als bei den besser situierten. Seit einigen Jahren ist man darum geneigt, die Steinkrankheit als eine Mangelkrankheit irgendwelcher Art anzusehen, ausser in den relativ seltenen Fällen, wo eine Hyperfunktion der Parathyreoidea ätiologisch verantwortlich ist.

Die gewöhnlichsten Steinbildner in den Harnwegen sind:

Calciumoxalat,

Phosphate, (Calciumphosphate, Ca-Mg-Phosphat, NH_4-Mg-Phosphat),

sowie Harnsäure und Urate.

(Steine aus $CaCO_3$ sind beim Menschen relativ selten.)

Im grossen ganzen hat man zwischen infektiös und nicht infektiös bedingten Steinen unterschieden.

Hinsichtlich der Bedeutung der Infektion für die Steinentstehung haben Hellström (1929) und Korhonen (1935) durch systematische Untersuchungen die Rolle der Staphylokokken erwiesen, sowie Runeberg 1935 u. a. die Bedeutung der anaeroben Bakterien.

Seit Osborne und Mendel 1917 an Ratten Steinbildung bei A-Vitaminmangel konstatierten, ist diese Beobachtung von vielen Seiten bestätigt worden. van Leersum (1927) findet bei 197 von 645 Tieren mit A-Vitaminmangel Steine. McCarrison (Indien 1927—28) hat durch eine Hafermehlkost Phosphat- und Carbonatsteine an Ratten hervorrufen können, ein Zuschuss von Milch wirkte schützend. Später hat derselbe Verf. (1930—32) an Ratten Blasensteine erzeugt, indem er einer Kost mit Defizit an Eiweiss, fettlöslichen Vitaminen und Vitamin C grosse Quantitäten Calciumcarbonat zusetzte. McCarrison (1931) gebraucht die Bezeichnung positive und negative Steinfaktoren. Zu den positiven Steinfaktoren rechnet er Überschuss an Calcium, sowie ein unbekanntes im Getreide befindliches Agenz, zu den negativen Mangel an fettlöslichen Vitaminen und Phosphaten. Die positiven Faktoren scheinen indessen bei hinreichendem Zugang an negativen nicht länger schädigend zu wirken.

Fujimaki (Japan 1926) findet Phosphatsteine an Ratten, die längere Zeit auf A-Mangel gestanden haben. Ist die Nahrung neben dem A-Vitaminmangel auch arm an anorganischen Phosphaten und Calcium, werden schnell Steine gebildet, in chronologischer Folge Gallensteine, Blasensteine und zuletzt Nierensteine. Die Versuche sind von de Langen (Batavia 1929) nachkontrolliert worden, der in bezug auf die Harnsteine zum selben Resultat kommt.

Polak (1934, 1936) hat die Rolle der Calcium-Phosphor-Quote in der Nahrung untersucht und ihm gelang es, Steine sowohl bei A-Vitaminmangel als auch bei ausreichendem A-Vitaminzugang zu erzeugen, indem er der Kost einen besonderen Zuschuss von 3 % $CaCO_3$ gab.

Es ist deshalb kaum erstaunlich, dass man Patienten mit Calciumsteinen eine calciumarme Nahrung ordiniert hat und hartes, d. h. kalkreiches Wasser in solchen Fällen für weniger geeignet hielt. Swift Joly (1929) diskutiert diesen Gesichtspunkt in seiner Monographie über die Harnsteine und schreibt hierüber: It is usually said that hard water favours the formation of stone, *but this has not been proved* (kurs. vom Verf.). Stone is quite common in Holland, where the drinking water is remarkably free from lime salts, and it is rare in Switzerland, where the rocks are calcareous and the water very hard. Again, in Canton the underlying rock is granite, and in the islands of Mauritius and Réunion it is basalt, yet these three districts are well-known stone areas.»

Im Gegensatz zu McCarrison und Polak findet auch Saiki (1933), dass Zuschuss von Calcium vor Steinbildung schützt, wenn A- und D-Vitaminmangel vorliegt.

In der angelsächsischen Literatur werden die beiden fettlöslichen Vitamine A und D oft schlechthin A-Vitamin genannt. Bliss u. Mitarb. (1933) finden indessen in 61,8 % der Fälle Phosphatsteine an Ratten, deren Kost in bezug auf Vit. A + D mangelhaft ist, und in 57,1 % bei nur A-Vitaminmangel. Rost (1930) hat schliesslich derartige Steine auch bei A-Zufuhr beobachtet.

Weiter hat Watchorn (1932) Phosphatsteine an Ratten hervorrufen können, indem sie eine Kost von sehr hohem Magnesiumgehalt verfütterte; wird dagegen eine Kost gegeben, die gleichzeitig einen hohen $CaCO_3$-Gehalt hat, bekommen die Tiere keine Steine. An Meerschweinchen hat man schliesslich auch bei Mangel an C-Vitamin Harnsteine beobachtet (Michaux 1934).

Ein Überblick über die erhaltenen Resultate ergibt also, dass die Entstehung von Phosphat- und Carbonatsteinen durch Mangel an Vit. A oder D, oder durch gleichzeitige Ermangelung beider Vitamine begünstigt wird. Weiter wirkt auch C-Vitaminmangel bei Tieren, die dafür empfindlich sind, und eine inadäquate Mineralzufuhr begünstigend auf die Steinbildung. Über die Bedeutung der Mineralstoffe stehen jedoch widersprechende Angaben einander gegenüber. Die Ursache zur Entstehung von Phosphatsteinen hat man in der Infektion, begünstigt durch die mangelnde Widerstandskraft der Schleimhaut bei A-Vitaminmangel, gesucht (siehe van Leersum 1928). Higgins (1934) hat jedoch in frühen Stadien der Experimente eine Steinfrequenz gefunden, die die Frequenz der Infektionen überstieg.

Die Harnsäure und ihre Salze, sowie Calciumoxalat werden zu den primären Steinbildnern gezählt, wenn man als primäre Steine diejenigen betrachtet, die in nicht infizierten Fällen gebildet werden.

Eine Untersuchung über die Rolle der Harnsäure als Steinbildner wird dadurch erschwert, dass nur wenige Wirbeltiere Harnsäure ausscheiden (Mensch, höhere Affen, Dalmatinerhund). Bei den übrigen Wirbeltieren wird der Grösste Teil der Harnsäure zu Allantoin oxydiert und als solches ausgeschieden.

Eine Steigerung der Steinfrequenz, wie sie sich in den letzten Jahren an gewissen Orten geltend gemacht hat, lässt sich anscheinend vor allem auf eine erhöhte Frequenz der Oxalatsteine zurückführen. Ältere Verff. betrachten die Harnsäure und deren Salze als den häufigsten Steinbildner. Nach Hellströms (1935) Statistik aus dem Maria Krankenhaus in Stockholm während der Jahre 1911—1934 bestanden 63 % sämtlicher Harnsteine (750 Fälle) aus Calciumoxalat oder Oxalatphosphat. Entsprechende Ziffern für Süd- und Westschweden — gegründet auf Analysen des hiesigen Institutes (1927—1936) — ergeben 61.5 % (400 Fälle).

Nachdem es Epstein und Nicolaier 1891 gelungen ist, durch Verfütterung von Oxamid Nierensteine am Hund hervorzurufen, sind die Versuche von anderen Verfassern wiederholt und erweitert worden (Tuffier, Rosenbach 1911, Keyser 1923, Rost 1930). Keyser injizierte Butyloxalat und gab gleichzeitig $CaCl_2$, um der durch Oxalsäure entstehenden Tetanie entgegenzuwirken. Seine Tiere waren stark toxisch beeinflusst. Rost rief durch Verfütterung von Oxalat, sowie speziell Oxamid Harnsteine hervor, auch wenn die Kost reichlich Vitamine enthielt, und er meint, »dass bei Oxalatsteinen die Einschränkung des Oxalates in der Nahrung das Wesentlichste ist». Dieses hat indessen keine allgemeine Gültigkeit, denn man findet, wie auch Hellström (1932) hervorhebt, oft Oxalatsteine bei Personen, die nur unbedeutende Mengen oxalatreicher Nahrung verzehrt haben, und nicht selten sieht man Rezidiv von Oxalatsteinen bei Patienten, die derartige Nahrungsmittel vollständig vermieden haben.

Nach Baldwin (1900) ist in einigen Fällen eine gesteigerte Oxalsäureausscheidung mit dem Harn infolge von Oxalsäurebildung bei pathologischen Gärungsprozessen im Darm beobachtet worden. Die Bildung von Oxalatsteinen ist jedoch oft bei Patienten mit normaler Darmfunktion beobachtet worden.

Durch Maugeris und Nicos (1934) Untersuchungen der Calcium- und Oxalsäureausscheidung durch den Harn an 100 Personen ist erwiesen worden, dass das Vorkommen von Oxalatkristallen mit hoher Calciumausscheidung parallel geht. Diese Verff. fanden dagegen keine »Briefcouvertkristalle» im Harn, der trotz hohem Oxalsäuregehalt nur geringe Mengen Calcium enthielt.

Eine Steigerung der Calciumausscheidung im Harn kann durch mehrere Momente hervorgerufen werden, von denen die meisten seit langem bekannt sind, aber nicht alle mit der Bildung von Harnsteinen in Verbindung gesetzt worden sind.

Um einen Überblick zu gewinnen, unter welchen Bedingungen man möglicherweise eine Steinbildung erwarten kann, habe ich eine Zusammenstellung über die wichtigsten Krankheitsformen mit Störungen im Calciumumsatz oder Steinbildung — mit oder ohne ursächlichen Zusammenhang — gemacht. Es sind folgende:

1. Calciummangel.
2. Azidose.
3. Avitaminosen
   Vitamin A
   » B
   » C
   » D

4. Hypervitaminosen.
5. Parathyreoidea- und Thyreoideahyperfunktion.
6. Darmerkrankungen.
7. Skelettraumata von grösserem Umfang.

1. Calciummangel in der Nahrung.

Schon 1911 fanden Kochmann und Petzsch an Hunden, die mit Fleischpulver + Wasser (niedriger Calciumgehalt) ernährt worden waren, eine negative Calciumbilanz mit einer Calciumausscheidung im Harn, die der Calciumzufuhr entsprach. Wurde der Calciumzuschuss zu der Nahrung von 0,1125 g (als $CaCl_2$ gegeben) auf 0,5626 g erhöht, kam die Calciumbilanz des Tieres wieder ins Gleichgewicht. Wurde dann bei unveränderter Calciummenge, so wie sie eben für die Erhaltung des Gleichgewichtes ausreichte, die Fleischzufuhr erhöht, resultierte wieder eine negative Calciumbilanz. Auf 2,5115 g CaO reagierte das Tier wieder mit positiver Bilanz und retinierte 0,601 g CaO. Diese Versuche zeigen, wie der Bedarf an Ca mit der verschiedenen Kost u.a. variiert. Kochman und Petzsch sagen: »Eiweiss, Kohlehydrate und Fett beeinflussen die Kalkbilanz in der Weise, dass eine Zulage dieser Nahrungskomponenten zu der ursprünglichen Nahrung das vorher bestehende Kalkgleichgewicht stört und der Organismus erhebliche Kalkmengen abgibt».

Vorher haben Boekelman und Staal (1907) am Menschen die Wirkung einer calciumarmen Kost (gewöhnliche gemischte Kost) und einer calciumreichen Kost (gemischte Kost + 1 Liter Milch täglich; der Milchzusatz erhöht die Calciumzufuhr ca. um das Dreifache) studiert. Bei den vier untersuchten Frauen wurde durch die calciumarme Nahrung die Calciumausscheidung durch den Harn gesteigert, während sie bei der calciumreichen Nahrung sank.

Weitere Versuche über negative Calciumbilanz bei niedriger Calciumzufuhr sind von Givens (1917), sowie von Givens und Mendel (1917) am Hund ausgeführt worden. Letztere haben gezeigt, dass es nicht gleichgültig ist, in welcher Form Calcium verfüttert wird; 0.31 g CaO, in Form von Trockenmilch verabfolgt, »regardless of base or acid» hatten denselben Effekt wie 1 g CaO in Form von Laktat.

Bauer, Albright und Aub (1929) haben am Menschen die Entstehung der negativen Calciumbilanz bei Calciummangel studiert und eine Literaturzusammenstellung auf diesem Gebiete gemacht.

Kochmann und Petzsch ziehen aus ihren Versuchen den Schluss, dass Calcium und Phosphor bei negativer Bilanz dem Skelett entzogen werden. Dieses ist mit grösster Sicherheit zu vermuten, da 99 % des im Körper befindlichen Calciums dem Knochensystem angehört, und durch Versuche mit Alizarinrot, ausgeführt von Bauer, Aub und Albright (1929), ist diese Tatsache klar bewiesen worden.

2. Azidose.

Eine durch Zufuhr von Mineralsäuren, sowie auch Überschuss an schwachen Säuren hervorgerufene Azidose führt einen erhöhten Calciumbedarf und gestörte Calciumretention und Calcifikation, ev. Decalcifikation mit sich. (Siehe z. B. Berg 1910, Steenbock, Nelson und Hart 1914, Givens und Mendel 1917, Stehle 1917, Givens 1918, Goto 1918, Forbes 1919, Bogert und Kirkpatrick 1922, Berg 1929, Hart, Steenbock, Kline und Humphrey 1931, Enocksson 1935, Hanke 1935.)

Durch Verabfolgung von 10—13 g NH_4Cl pro Tag 5—8 Tage lang, bekam Markert (1933) deutliche Azidose am Menschen. Die NH_3-Ausscheidung mit dem Harn stieg auf das 6-fache. Die Harnazidität stieg auf pH 4.7. Im Harn traten Blutkörperchen, Albumin und Zylinder auf. Ausser der Mobilisierung von Skelettkalk (die in gewissen Fällen ein gewünschter Effekt sein kann) und der erhöhten Calciumausscheidung im Harn (siehe Wiley u.a. 1933) kann also die Zufuhr von $CaCl_2$ oder NH_4Cl eine Nierenschädigung zur Folge haben.

Andererseits ist die Regulationsfähigkeit des Organismus in bezug auf die Aufrechterhaltung des Säure-Basengleichgewichtes — besonders bei den Tieren mit sogen. Ammoniakabwehr — so gut, dass auch grosse Variationen im Säure-Basengehalt der Nahrung der Gesundheit der Tiere nicht schaden (vergl. Versuche von Mitchell und Miller 1931 an Ratten, von Lamb und Evvard 1931—32 an Schweinen).

Verschiedene Nahrung gibt ganz nach ihrer Zusammensetzung einen Überschuss an basischen oder sauren Radikalen.

Eine Verschiebung des Harn-pH nach der alkalischen Seite hin kann z. B. durch Kartoffeln, Spinat, Tomaten, Bananen, erreicht werden, nach der sauren Seite hin durch Eier, Fleisch, Speck, Hafer, Reis. Zufuhr von Milch gibt kaum eine Verschiebung des Harn-pH (Kapp 1935).

Ausser bei exogen bedingter Azidose scheint auch die endogen bedingte Azidose, die bei gewissen Krankheitsformen auftritt, z. B. Diabetes, von einer erhöhten Calciumausscheidung begleitet sein. Bei Diabetes begegnet man auch ohne gleichzeitige Azidose einer solchen erhöhten Calciumausscheidung (Literatur bei Kahn u. Kahn, 1916).

3. Avitaminosen.

Bekannt ist es, dass sowohl Vitamin A und D als auch B und C den Calciumumsatz beeinflusssen. Bei A-Vitaminmangel geschieht die Ossifikation trotz reichlicher Zufuhr von Vitamin D nicht störungsfrei (Euler, Euler und Karrer, 1929). Shipley, McCollum und Simmonds (1921) haben Osteoporosis an Ratten bei B-Vitamindefizit gefunden. Weiter hat Simola (1932) an Ratten osteoporotische Veränderungen teils bei A-Vitamin-, teils bei B-Vitamin-Defizit beobachtet, und nach Ishidas (1933—34) Beobachtungen kann eine negative Calciumbilanz durch Zufuhr von Vitamin A in eine positive übergeführt werden. Störungen des Calciumum-

satzes bei D-Avitaminosen sind von der Bearbeitung des Rachitis- und Osteomalacieproblemes wohl bekannt. In Ländern, wo diese Krankheiten häufig sind, kann man auch eine hohe Harnsteinfrequenz finden, z. B. in Indien (McCarrison, Wilson 1931, -32, -33). Maxwell (1934—35), der eingehende Studien über die Osteomalacie betrieben hat, findet dabei »excessive loss of calcium in both the faeces and the urine». van Leersum (1928) hat ausserdem Calciumoxalatsteine an Ratten bei McCollums rachitogener Kost gefunden.

Bei C-Avitaminose an Meerschweinchen haben Nagayama und Muneiisa (1929) in einem Teil der Fälle eine erhöhte Harnausscheidung von Calcium gefunden. Salter und Aub (1931) haben unter denselben Verhältnissen mangelhafte Kalkeinlagerungen in den Knochen beobachtet. Weiter hat Michaux (1934), wie schon bemerkt, bei chronischem Skorbut an Meerschweinchen Harnsteine beobachtet, die bis hinauf zu 1 g wogen (vergl. auch J. A. M. A. 1931).

Wahrscheinlich hat man es mit einer Zusammenwirkung zwischen mehreren Vitaminen untereinander und zwischen Vitamin- und Mineralumsatz zu tun, welche ihrer Natur nach zum grossen Teil noch ungeklärt ist. Ausgehend von Erfahrungen beim Studium der Rachitis und Osteomalacie im Kangradistrikt in Indien schreibt Wilson (1933): »In order to obtain optimum results in treatment, in addition to vitamin D, adequate amounts of vit. A and C and calciumphosphate salts are necessary».

4. Hypervitaminosen, A und D.

Störungen im Calciumumsatz mit gesteigerter Harncalciumausscheidung sind von Fällen einer Überdosierung von Vit. D in Form von rein dargestellten und synthetischen Präparaten bekannt. Weiter haben Lelesz und Przezdziecka (1935) rasch Phosphatsteinbildung beobachten können, indem sie ihren Tieren einen Überschuss an D-Vitamin zuführten, bei einer Kost mit Defizit an A-Vit., sowie Calcium und Phosphor, die sonst erst nach langer Versuchszeit zu Steinbildung führte. Ähnliche Resultate hat Hou (1936) erhalten.

Störungen im Calciumumsatz bei Überdosierung von Vit. A sind ebenfalls beobachtet worden, z. B. Sprödheit der Knochen und Spontanfrakturen (siehe Strauss (1934), Collazo und Rodriguez (1933), Ishida (1934)).

Gefahr für derartige Hypervitaminosen liegt doch hauptsächlich beim Einnehmen von gereinigten und hoch konzentrierten Präparaten vor. Da wir im Fischlebertran eine gute und billige A- und D-Vitaminquelle haben, und da vieles dafür spricht, dass eine kombinierte Zufuhr von A + D günstiger ist als die Zufuhr eines der beiden allein (Wilson, l. c.), liegt keine Veranlassung vor, in prophylaktischer oder therapeutischer Absicht die teureren und für Überdosierung weitaus gefährlicheren konzentrierten und synthetischen Vitamin-Präparate anzuwenden.

5. Thyreoidea- und Parathyreoideahyperfunktion.

Hohe Calciumausscheidung im Harn mit gleichzeitiger Steinbildung ist bei Hyperparathyreoidismus so allgemein bekannt, dass Barr (1932) nach einem eventuellen Zusammenhang zwischen der Steinbildung im allgemeinen und bei der genannten Hyperfunktion sucht. Barney und Mintz (1934) haben beispielsweise Steine bei 11 von 18 sicheren Parathyreoideafällen gefunden (siehe auch Boyd, Milgram und Stearns (1929), Gold (1928), sowie Barr, Bulger und Dixon (1929)).

Auch bei Hyperthyreoidismus begegnet man manchmal Störungen im Calciumumsatz mit stark gesteigerter Calciumausscheidung und extensiver Decalcifikation des Skelettsystems (siehe z. B. Klose 1929, Hunter 1935). Pugsley und Andersson (1934) haben die negative Calciumbilanz bei Thyreotoxikose mit D-Mangel in Verbindung gesetzt, von Tibbets, McLean und Aub (1932) wird ein solcher Zusammenhang bestritten. Nach Maxwells (1934) Ansicht ist die Osteoporosis, welche man manchmal bei Hyperthyreoidismus antrifft, als ein Versuch des Organismus anzusehen, das Calcium-Phosphor-Produkt im Blute auf einem Niveau zu halten, das dem erhöhten Metabolismus entspricht (siehe auch Aub, Bauer, Heath u. Ropes 1929). Ein gesteigerter Stoffwechsel im Skelettsystem als solcher muss wohl auch die Anforderungen an den Ca- und P-Zugang erhöhen. Klein (1933) hat zwei Basedowpatienten mit Calciumglukonat mit gutem Resultat behandelt und meint, dass der gestörte Calciumumsatz für einen Teil der thyreotoxischen Symptome verantwortlich zu machen ist. Diese Beobachtung stützt Maxwells Theorie über den Mehrbedarf an Calcium bei Thyreotoxikose.

6. Magen- und Darmkrankheiten.

In 155 Fällen ($^1/_3$) der aseptischen Steinfälle aus dem Material des Maria Krankenhauses in Stockholm (vergl. S. 12) litten die Patienten gleichzeitig mit der Steinkrankheit an anderen Krankheiten, besonders Magen- und Darmerkrankungen, die nach Hellström (1935) durch ihr Eingreifen in den Stoffwechsel zu der Steinbildung beigetragen haben können.

Küttner und Weil (zit. von Perlmann und Weber 1930) meinen die höhere Frequenz von Steinfällen in Würtemberg auf die ungeeignete Ernährung der Säuglinge zurückführen zu können und messen dem Darmkatarrh eine gewisse Bedeutung für die Steinätiologie zu. Und schon 1899 fand Comby (l. c. Perlmann u. Weber 1930) bei 48 Fällen Nierensteine an Säuglingen mit Atrophie und Darmkatarrh, während er bei Brustkindern mit gutem Ernährungszustand niemals Steine beobachtete. Baldwin u. a. (siehe Literatur bei Borgström 1935) haben gezeigt, dass eine pathologische Darmflora Oxalsäurebildung im Darm hervorrufen kann. Ein Darmkatarrh kann an und für sich die Resorptionsverhältnisse für die notwendigen Mineralien, wie auch Vitamine, verschlechtern. Hier soll auch daran erin-

nert werden, dass Colitispatienten einen grossen C-Vitaminbedarf haben (vergl. Einhauser 1936). Kommt dazu, dass der Patient durch Diäteinschränkung oft lange Zeit hindurch einen exogen bedingten Mangel an diesen Stoffen leidet, gerät der Patient leicht in den Zustand eines »circulus vitiosus», der gebrochen werden muss, bevor zu grosser Schaden angestellt ist. Während einer kurzen Zeit im akuten Stadium eine strenge Diät durchzuführen, ist wohl angebracht, sie aber unter längere Zeit hindurch fortzusetzen, verwerflich. Der kürzlich verstorbene Hess-Thaysen in Dänemark wendete bei derartigen chronischen Darmpatienten die goldene Regel an: »Man muss den Darm dazu erziehen, das zu vertragen, was der Organismus braucht». Eine Intoleranz Milch gegenüber, die sehr häufig ist, soll, soweit möglich, überwunden werden, weil die Milch wegen ihres Vitamin-, Mineral- und Eiweissgehaltes ein hochwertiges Nahrungsmittel ist.

In diesem Zusammenhang soll auch auf die Schädlichkeit einer Dauerzufuhr von dem für so unschuldig gehaltenen Paraffinöl hingewiesen werden. Dieses löst im Darmkanal die fettlöslichen Vitamine und schwemmt sie aus dem Körper aus, und dadurch kann auch bei vitaminreicher Nahrung eine Avitaminose zustande kommen. (Dutcher und Honeywell 1926—27, Burrows und Farr 1927).

7. Skelett-Traumata.

In einem grossen Teil der Fälle findet man Bildung von Harnsteinen im Zusammenhang mit Skelettraumata (Literatur bei Barr 1932). Man hat diese auf die andauernde Bettlägrigkeit und den mit der Rückenlage verknüpften Entleerungsschwierigkeiten für Nierenbecken und Blase in Verbindung gesetzt. In den Fällen, wo bei einer Rückenmarksschädigung z. B. auch der neuromuskuläre Entleerungsapparat geschädigt ist, ist die Steinbildung leicht als Sekundärerscheinung zu der eingetretenen Infektion zu denken. Man findet indessen auch primäre Steine. Es ist fraglich, ob hier nicht die Entstehung der Steine vor allem in einer gesteigerten Calciumausscheidung, wie man sie nach grösseren Frakturen beobachtet, zu suchen ist. Ausser der notwendigen Resorption von abgesplitterten oder aus anderem Grunde abgestorbenen Knochenstückchen, findet man ausserdem oft eine Kalkatrophie. Kann man dieser Atrophie durch erhöhte Zufuhr von Calcium und Vitaminen begegnen, oder erhöht man hierdurch das Risiko für die Steinbildung?

Für viele Fälle von Oxalatsteinbildung muss die Ätiologie noch als ungeklärt angesehen werden, und die in der Literatur vorliegenden Experimente haben, wie mir scheint, auch keine Klarheit über die Entstehungsursache dieser Steine vermittelt. Wegen der Häufigkeit der Oxalatsteine und der Beschwerden, die diese sehr harten, oft scharfkantigen Konkremente hervorrufen, scheint mir eine Untersuchung, die so weit wie möglich die Bedingungen für die Entstehung von Calciumoxalatsteinen aufklärt, von Interesse zu sein.

Problemstellung.

Die vorliegende Arbeit beabsichtigt, die Bedingungen für die Entstehung von Calciumoxalatsteinen in den Harnwegen so weit wie möglich aufzuklären.

Die Untersuchung ist nach folgenden Gesichtspunkten vorgenommen worden:

1) Untersuchungen über die Löslichkeit des Calciumoxalates.

2) Experimentelle Erzeugung von Calciumoxalat-Steinen an Versuchstieren durch Variation der zugeführten Nahrung, so dass die Entstehung der Steine in weitgehendem Masse der spontanen Steinbildung gleichkommt.

3) Vergleich der steinbildenden und nicht steinbildenden Kostformen, in der Absicht, die steinbildenden Faktoren zu ergründen. Hier wird besonders auf die Calcium- und Oxalsäureausscheidung durch den Harn, sowie auf diejenigen Faktoren, die nach Punkt 1) ihren Einfluss auf die Calciumoxalatlöslichkeit erwiesen haben, Rücksicht genommen.

4) Untersuchung über den Einfluss der Schutzkolloide auf die Steinbildung.

5) Versuche zur Fortschaffung der hervorgerufenen Steine durch therapeutische Massnahmen.

KAP. I.

Die Löslichkeit des Calciumoxalates unter variierenden Bedingungen.

A. Die verschiedenen Hydratformen des Calciumoxalates.

Das Calciumoxalat kann in wenigstens drei verschiedenen Hydratformen kristallisieren (Mono-, Di- und Trihydrat). Die im Harn oft anzutreffende »Briefcouvertform», kleine, schön lichtbrechende Oktaeder, hat man seit SCHMID und SOUCHAY und LENSENS Beschreibung 1856 als Trihydrat angesprochen.

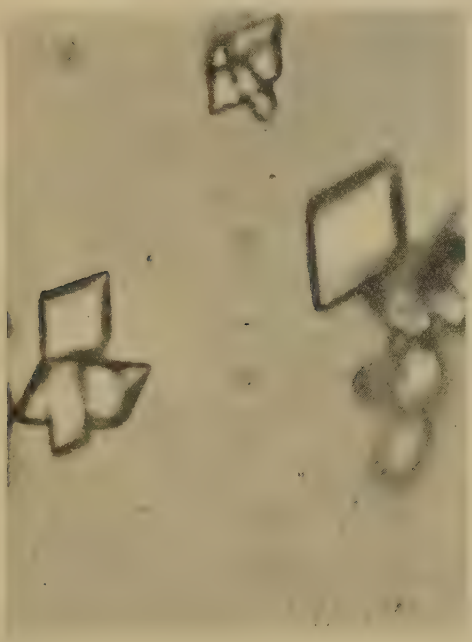


Abb. 1. Calciumoxalat, Monohydrat. CaC_2O_4, $1\,H_2O$.

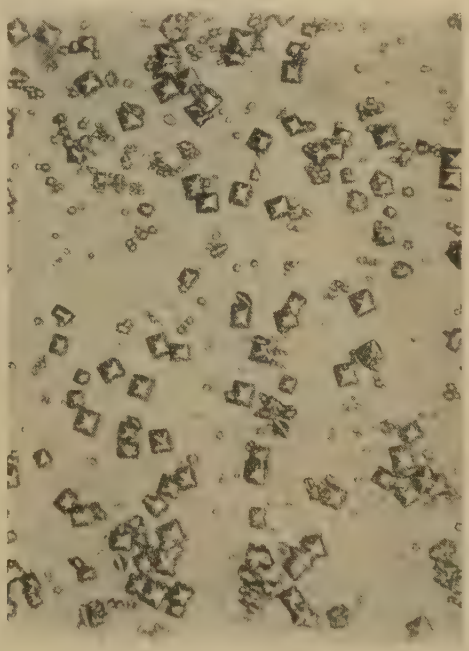


Abb. 2. Calciumoxalat, Dihydrat. CaC_2O_4, $2\,H_2O$.

Gleichzeitig, jedoch voneinander unabhängig, gelang es JAKÓB und LUCZAK und dem Verf. im Jahre 1928 das wirkliche Trihydrat CaC_2O_4, $3H_2O$ darzustellen, es kristallisiert in grossen monoklinen Tafeln. Die Oktaederform

ist nach Jacób und Luczaks Analysen CaC_2O_4, $2\,^1/_4$ H_2O, nach Analysen des Verf.s CaC_2O_4, $2H_2O$. Weil indessen keiner von uns für die Darstellung dieses Hydrates ein Verfahren gefunden hat, das mit Sicherheit Verunreinigungen

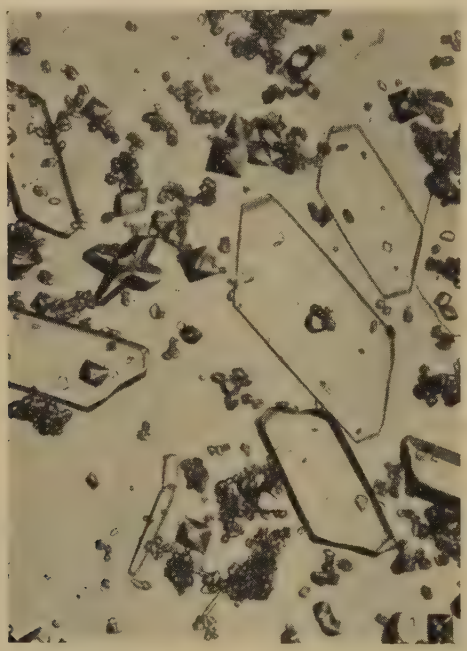


Abb. 3. Calciumoxalat, Trihydrat. CaC_2O_4, $3\,H_2O$. (Mit Dihydratformen verunreinigt.)

mit Formen der übrigen Calciumoxalathydrate ausschliesst, scheint mir ein Disput über die Richtigkeit des Kristallwassergehaltes wenig am Platze. Der Einfachheit halber wird die letztere Kristallform hier Dihydrat genannt. Das Tri- und Dihydrat sind bei Temperaturen über 0° C instabil und gehen unter Wasseraustritt in die stabile Monohydratform, CaC_2O_4, H_2O über.

Die Kristallformen der verschiedenen Hydrate sind aus Abb. 1—3 ersichtlich.

B. Die verschiedenen Formen von Oxalatsteinen.

Wie bekannt, sind die auftretenden Oxalatkonkremente von verschiedener Art, zwei davon sind seltene (1 und 2) und zwei häufige Typen (3 und 4).

1. *Hanfsamensteine*, kleine hanfsamengrosse, gewöhnlich multiple Steine mit sehr glatter Oberfläche, hellgrau oder rotbraun gefärbt.

2. »*Jack stones*» nach amerikanischer Therminologie. Grössere oder kleinere Steine, mit wenigen langen, spitzen Ausläufern versehen. Fig. 4.

3. *Maulbeersteine*, an Form und Farbe wie eine Maulbeere, von Hirsekorngrösse bis zur wirklichen Grösse einer Maulbeere. Fig. 5.

4. *Kristallinische Steine*, zusammengesetzt aus scharfkantigen Kristallen, ungefärbt oder durch Blutpigment gefärbt. Ein grosser Teil der spontan abgehenden Harnsteine sind von diesem Typ. Swift Joly (1929) hält sie für die bei der Operation einer nicht infizierten Niere häufigst zu findende Form von Nierensteinen und beschreibt sie folgendermassen: »Their surface is completely covered with sharp,

Abb. 4. Blasensteine aus Calciumoxalat vom Menschen. »Jack-stone»-Typus. Vergrösserung 3 × 1.

glistening crystals. Occasionally they are octahedral, but more often they are needles or flat plates». Fig. 6.

Jeder Versuch, durch Analyse der Oxalatsteine zu bestimmen, welche der Hydratformen als Steinbildner anzusprechen ist, strandete wegen der Verunreinigungen im Stein. Es bleibt also nur übrig, die Kristallformen zu vergleichen.

Nach Swift Jolys und auch nach eigenen Beobachtungen kann die Dihydratform nicht nur Sediment, sondern auch Konkremente bilden. Bedeutend schwieriger ist indessen die Entscheidung, welche der beiden anderen Hydratformen die Nadeln und die flachen Tafeln bildet. Sowohl die Monohydrat- als auch die Trihydratkristalle gehören demselben Kristallsystem an, nämlich dem monoklinen. Ein Vergleich des Krystalltyps der Steine mit dem Kristalltyp der rein dargestell-

ten Hydratformen spricht jedoch dafür, dass die Steine aus der Monohydratform gebildet werden. Die Instabilität des Trihydrates macht ausserdem diese Annahme wahrscheinlicher.

Dozent R. Norin am hiesigen Geologisch-Mineralogischen Institut hat mir geholfen, die Brechungsindices der verschiedenen Hydratformen des Calciumoxalates im Vergleich zu denjenigen der Oxalatsteine von Menschen zu untersuchen und hat hierbei folgendes gefunden: »Bei der mikroskopischen Untersuchung der Mono-

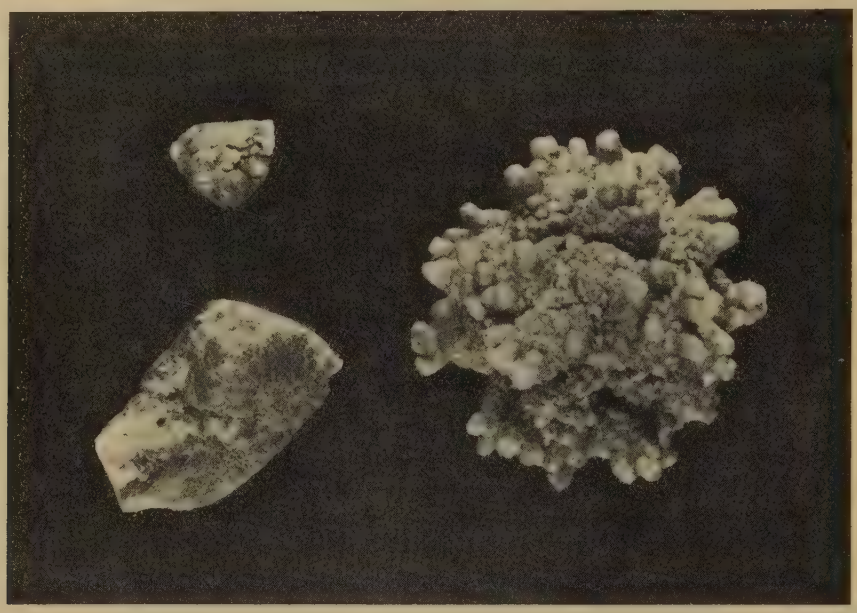


Abb. 5. Nierensteine aus Calciumoxalat vom Menschen. Maulbeersteine. Vergrösserung 3×1.

hydratform des Calciumoxalates erwies sich, dass diese eine hohe Doppelbrechung hatte und ziemlich hohe Brechungsindices. $N\gamma$ wurde zu 1.65 bestimmt. Bei der Prüfung natürlicher Nierensteine, die mir in bezug auf die optischen Eigenschaften der enthaltenen Salze ziemlich heterogen erschienen, (was also auch auf starke chemische Differenzen hindeutet) wurden indessen auch ziemlich grosse Kristalle angetroffen mit einer Doppelbrechung von derselben Grössenordung, wie diejenige des Calciumoxalat-Monohydrates und einem $N\gamma$ von 1,65. Bei der Prüfung der Di- und Trihydratform des Calciumoxalates zeigte es sich, dass die Werte für die Brechungsindices mehr oder weniger bedeutend unterhalb 1.65 lagen.»

Dass das Dihydrat, eine sonst instabile Hydratform, im Harn als Sediment vorkommt und auch Konkremente bildet, ist folgendermassen zu verstehen: Einerseits fallen die Harnkolloide auf der Oberfläche der Kristalle aus, wodurch die Wiederauflösung erschwert wird, andrerseits haben wir einen Überschuss an Calciumionen gegenüber den Oxalationen. Der letztgenannte Faktor scheint die Neubildung der höheren Hydratformen zu begünstigen, zum Nachteil der Bildung von

Monohydrat (G. Hammarsten 1929). Ausserdem katalysieren die Oxalationen die Umwandlung in das Monohydrat (Frey 1925, G. Hammarsten 1929), weshalb also bei einer niedrigen Oxalationenkonzentration im Verhältnis zur Calciumionenkonzentration in der Mutterlauge (hier Harn) die Umwandlung der instabilen in die stabile Form verzögert wird.

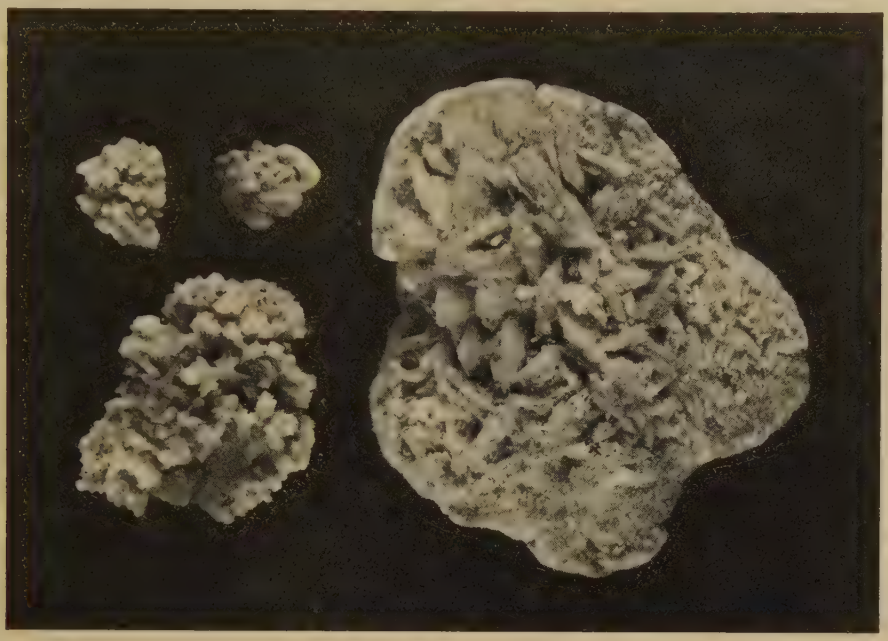


Abb. 6. Nierensteine aus Calciumoxalat vom Menschen. Kristallinische Steine. Vergrösserung 3×1.

C. Die Löslichkeit des Calciumoxalates im Harn, im Vergleich zu seiner Löslichkeit in Wasser und Salzlösungen.

1. Die Löslichkeit des Calciumoxalates in Wasser und im Harn.

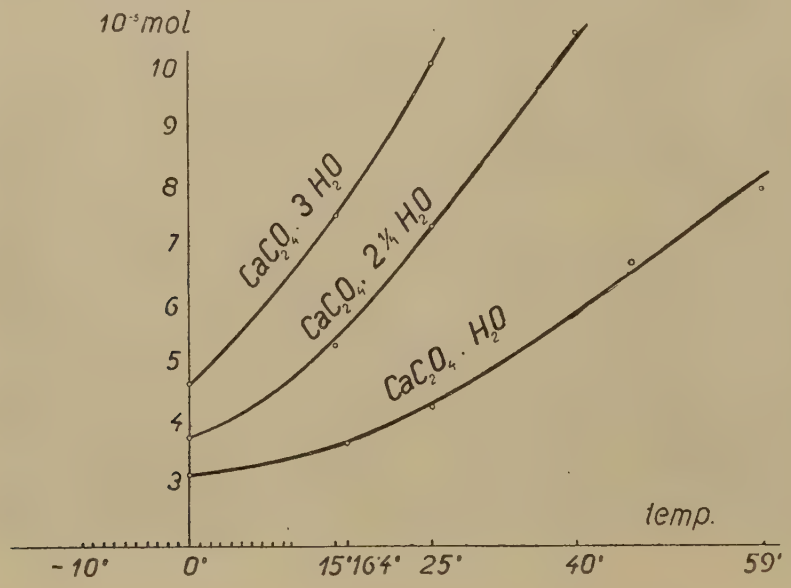
Die Löslichkeit der drei verschiedenen Hydratformen in Wasser gibt Abb. 7 wieder, welche aus Jakób und Luczaks Arbeit entnommen ist.

Bei 37° C beträgt die Löslichkeit des Calciumoxalates (Monohydrat) in Wasser nach Kohlrausch (1908) und Verf. (1929) $5.5 \cdot 10^{-5}$ mol, das Löslichkeitsprodukt beträgt also $3 \cdot 10^{-9}$.

Beim Dihydrat ist der entsprechende Wert für die Löslichkeit nach Jakób und Luczak approx. $8.5 \cdot 10^{-5}$;
und für das Trihydrat extrapoliert » $13 \cdot 10^{-5}$ mol.

Bei der Bestimmung der Oxalsäure- und Calciumkonzentration des Harns findet man, dass im Harn bei entsprechender Temperatur bedeutend mehr Calciumoxalat in Lösung gehalten wird als in Wasser.

Die durchschnittliche Calciumkonzentration im Harn kann nach P. Mayer (1911) gleich $0{,}_{0036}$ mol gesetzt werden. Wie u. a. J. Meyer (1927) angibt, variiert die Calciumausscheidung mit dem Harn stark und scheint von der Kost abhängig zu sein. Eine Untersuchung von Nelson und Burns (1916) über die Calciumausscheidung bei 26 gesunden Studenten ergab indessen den schon oben angegebenen Wert, nämlich $0._{0036}$ mol.



Wykres I.

Abb. 7. Die Löslichkeit der drei verschiedenen Calciumoxalathydratformen in Wasser nach Jakób u. Luczak.

Betreffend die Oxalsäurekonzentration variieren die Angaben:

nach Dunlop (1896) durchschnittliche Ausscheidung 17 mg/Tag
» O. Hammarsten (1921) bis zu 20 mg in der Tagesmenge,
» Holmberg und Ahldin (1928) 14—56 mg in der Tagesmenge.

Setzt man $[Ca^{++}] = 0._{004}$ mol und $[Ox^{=}]$[1] = ca. $0._{00025}$ mol, erhält man aus diesen Werten das Ionenprodukt $1 \cdot 10^{-6}$ und angenommen, dass alles Calciumoxalat dabei in Lösung gehalten wird, eine Löslichkeit von $1 \cdot 10^{-3}$ mol bei äquivalenten Mengen von Calcium und Oxalsäure. Sogar für das höchste und am leichtesten lösliche der Hydrate des Calciumoxalates ist der Harn also normalerweise gewöhnlich 7—8 Mal übersättigt, für das Dihydrat ca. 12 Mal im Vergleich

[1] $[Ca^{++}]$ = die Calciumionenkonzentration. $[Ox^{=}]$ = die Oxalationenkonzentration.

zur Wasserlöslichkeit. Lichtwitz (1914) hält für wahrscheinlich, dass eine Gefahr für Ausfällung erst vorliegt, wenn die Lösung 2—4 Mal mit dem entsprechenden Stoff übersättigt ist. Man dürfte also schon im normalen Harn eine Ausfällung von Calciumoxalat erwarten können.

Diese Tendenz, einen Stoff in übersättigter Lösung zu halten, wird im übrigen schon durch Zusatz von Kristallen desselben Stoffes als Bodenkörper aufgehoben. Wie u. a. schon Buchholz (1913) bemerkt, kann hier von einer einfachen Übersättigung nicht die Rede sein, denn auch nachdem der Harn mit Calciumoxalat als Bodenkörper ins Gleichgewicht gekommen ist, enthält er immer noch die gleiche hohe Calciumoxalatmenge in Lösung. Lichtwitz (1929) hält die schützende Wirkung der Schutzkolloide für ausreichend, um eine Ausfällung auch bei mehrfacher Übersättigung zu verhindern, vorausgesetzt, dass die Harnkolloide in ausreichender Menge und normaler Beschaffenheit vorhanden sind.

Während der letzten Jahre hat sich die Aufmerksamkeit mehr und mehr darauf gerichtet, dass die Harnkristalloide eine löslichkeitssteigernde Wirkung aufeinander ausüben. 1927 macht J. Meyer darauf aufmerksam, dass die Übersättigung der stein- und sedimentbildenden Stoffe im Harn aus dem eben genannten Grunde bedeutend geringer ist als man zuvor annahm.

Schon 1901—02 glaubten Klemperer und Klemperer und Tritschler erwiesen zu haben, dass die Löslichkeit des Calciumoxalates im Harn teils durch den Säuregrad des Harns, teils durch dessen Calcium- und Magnesiumkonzentration und deren Verhältnis zueinander bestimmt würde. Nach Buchholz berechtigen jedoch die Versuche der eben genannten Verfasser nicht zu dieser Annahme. Auch Lichtwitz stellt Klemperer und Tritschlers Beobachtungen in Abrede, und sogar noch 1929 dekretiert Lichtwitz in v. Bergmanns Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, *dass das Magnesium keinen Einfluss auf die Löslichkeit des Calciumoxalates hat.*

Der Säuregrad des Harns hat bei pH 5 und weiter ins Alkalische so gut wie keinen Einfluss auf die Löslichkeit des Calciumoxalates (Buchholz, Meyer und G. Hammarsten). Die Beobachtung von älteren Forschern über eine gesteigerte Löslichkeit bei Anwesenheit von sauren Phosphaten ist wahrscheinlich auf eine falsche Deutung eines Löslichkeitsversuches zurückzuführen. Bringt man eine gesättigte Calciumoxalatlösung mit primärem oder sekundärem Phosphat in hinreichender Konzentration zusammen, so steigt — bei Gegenwart von Caox als Bodenkörper — die Oxalationenkonzentration durch einen doppelten Umsatz, wobei Calciumphosphat und leicht lösliches Alkalioxalat gebildet wird. Dieses besagt jedoch nicht etwa eine Steigerung der Calciumoxalatlöslichkeit.

Nach J. Meyer (1927) hat das Ausfallen von Calciumoxalat wenig Einfluss auf die Ionenprodukte der übrigen Calciumsalze im Harn, weil die Konzentration der Oxalationen im Vergleich zu den Calciumionen nur gering ist. Dagegen wird das Risiko für Calciumoxalatfällung vermindert, sobald Calciumphosphat und Calciumcarbonat ausgefallen sind. Aus diesen Gründen hat man eine Ausfällung von Calciumoxalat hauptsächlich in saurem Harn zu erwarten, wo die Phosphor-

säure in zwei- und dreiwertige Phosphationen, die mit Calcium Fällung geben können, gering dissoziiert ist, und wo das Carbonat nie als Sedimentbildner auftritt. J. Meyer hat in einer Reihe von Harnen mit Caox-Kristallen pH untersucht und findet auch in sämtlichen eine saure Reaktion.

2. Die Löslichkeit des Calciumoxalates bei Gegenwart von anorganischen Salzen.

In einer früheren Arbeit hat der Verf. die Löslichkeit des Calciumoxalates bei 37° C bei Gegenwart von anorganischen Salzen untersucht. Das hauptsächliche Resultat dieser Arbeit ist in Abb. 8 zusammengestellt.

In Lösungen von im Harn befindlichen Elektrolyten zeigen alle diese Salze mit Ausnahme der Magnesiumsalzen die Einwirkung, die man von ein- bezw. zweiwertigen Ionen auf ein in zwei divalente Ionen dissoziierendes Salz zu erwarten hat. Ganz anders verhält es sich mit dem Einfluss des Magnesiumions. Dieser ist von einer Grössenordnung, die kaum mit Ionenwirkung erklärt werden kann.

Berücksichtigt man die von Werner (1908) beschriebene komplexe Magnesium-Oxalatoverbindung

$$\left[\begin{matrix}OCO \\ | \\ OCO\end{matrix}\ Mg\ \begin{matrix}OCO \\ | \\ OCO\end{matrix}\right]^{=},$$

wo zwei Oxalationen mit einem Magnesiumion ein komplexes, zweiwertiges Ion bilden, so scheint die erhöhte Löslichkeit des Calciumoxalates bei Anwesenheit von Magnesium eine angemessene Erklärung in der oben beschriebenen Komplexbindung zu finden. Der chemische Umsatz geschieht dabei folgendermassen:

Beispiel:

$$2\,Ca^{++} + 2\,Ox^{=} + Mg^{++} + 2\,Cl^{-} \rightarrow Ca^{++} + [Ox\,Mg\,Ox]^{=} + Ca^{++} + 2\,Cl^{-}.$$

Folglich resultiert eine scheinbare Zunahme im Löslichkeitsprodukt des Calciumoxalates (gleich, ob dieses durch Bestimmung des Calcium- oder Oxalsäuregehaltes der Lösung, mittels Fällungsreaktion oder Titration mit Permanganat gefunden wird) und eine reelle Steigerung der Lösungsfähigkeit für Calciumoxalat.

3. Die Löslichkeit des Calciumoxalates bei Anwesenheit von Harnstoff und Hippursäure.

Medes (1932) hat gezeigt, dass die Löslichkeit des Calciumoxalates bei 22.6° C in 3 %-iger Harnstofflösung ungefähr um das Doppelte seiner Wasserlöslichkeit erhöht wird, und in 16%-iger Harnstofflösung beträgt die Löslichkeit mehr als das Vierfache. Nach Swift Joly (1934) kann die Konzentration des Harnstoffes im Harn des Menschen 5 % nicht übersteigen, Löslichkeitssteigerungen bei höheren

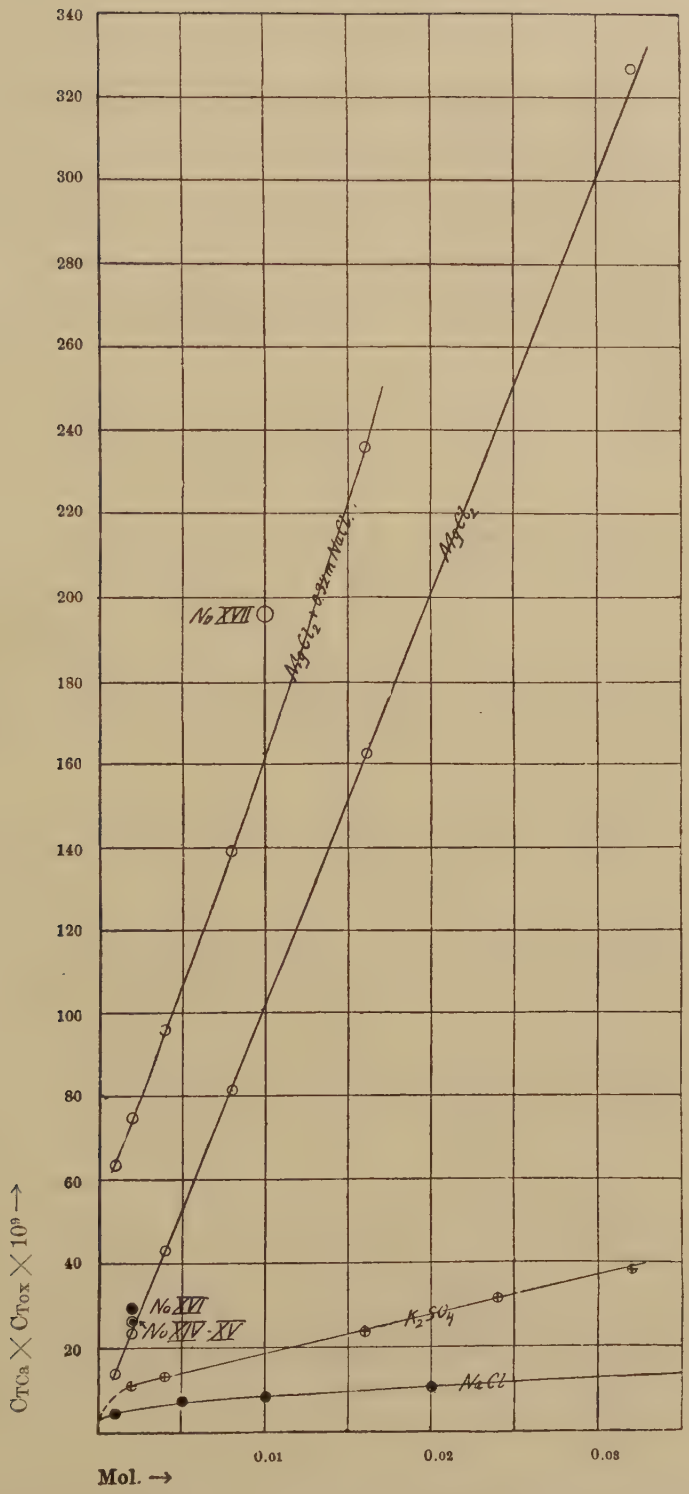


Abb. 8. Die Löslichkeit von CaC_2O_4, H_2O bei 37° C, bei Anwesenheit von anorganischen Salzen. Versuch XVII zeigt die Löslichkeit von Caox in einer Lösung, die in bezug auf $MgCl_2$ 0.01 molar, Natriumchlorid 0.32 molar und Kaliumsulfat 0.03 molar ist. C_{TCa} u. C_{Tox} = Totale Calcium- bzw. Oxalatkonzentration.

Harnstoffkonzentrationen als den letztgenannten haben also für die humane Pathologie kein Interesse.

Ich habe einige Versuche über die Löslichkeit des Calciumoxalates bei 37° C bei Anwesenheit von $MgCl_2$ + Harnstoff gemacht und bei Anwesenheit von 0.032 mol $MgCl_2$ eine Löslichkeit von $57 \cdot 10^{-5}$ mol, bei Anwesenheit von 0.032 mol $MgCl_2$ + 3 % Urea $66 \cdot 10^{-5}$ mol gefunden. Jeder der Stoffe behält also bei Anwesenheit des anderen seine löslichkeitssteigernde Wirkung bei. Ein Zusatz von hippursaurem Natrium entsprechend einer Konzentration von 0.17 g Hippursäure pro Liter führte keine weitere Steigerung der Calciumoxalatlöslichkeit mit sich.

Ausserdem wurde die Löslichkeit des Calciumoxalates in einer Lösung mit folgender Zusammensetzung bestimmt

0.155 molar in bezug auf NaCl
0.01 » » » » $MgCl_2$
0.03 » » » » K_2SO_4
3 %-ig » » » Harnstoff und
0.0049 molar » » » Citronensäure

Der Säuregrad der Lösung war vor der Sättigung mit Calciumoxalat pH = 6.26. Die Sättigungszeit betrug 84 Std., die Temperatur 37° ± 0.1° C
(0.75 g CaC_2O_4, $1H_2O$ + 90 ccm Lösung für jede Bestimmung.)
Folgende Werte wurden erhalten:

Nr.	Gefundene Löslichkeit in Mol. × 10^5	p_H nach der Sättigung
1	48.3	7.35
2	47.7	7.27
3	51.0	7.24
4	48.3	7.20
5	49.3	7.19
6	49.3	7.22
Mittelwert	49.0 ± 0.5; σ = 1.2	

(Löslichkeitsversuch I)

Wird die etwas abweichende Bestimmung Nr. 3 ausgeschlossen, bekommt man einen Mittelwert für die Löslichkeit von $(48.6 \pm 0.1) \times 10^{-5}$ mol. $\sigma = \pm 0.7 \times 10^{-5}$ mol. Die pH-Verschiebung während der Sättigung wird auf Seite 32 diskutiert.

In dem auf Seite 27 besprochenen Löslichkeitsversuch, wo die Lösung eine höhere Kochsalzkonzentration, NaCl = 0.32 molar, jedoch keinen Harnstoff und keine Citronensäure enthielt, ist die gefundene Löslichkeit 44×10^{-5} molar, das pH = 6.5.

4. Der Einfluss der Citronensäure auf die Löslichkeit des Calciumoxalates.

Bei seinen Untersuchungen über die Citronensäureausscheidung im Harn macht Östberg (1931) geltend, dass die Citronensäure dank ihrer Fähigkeit zur Bildung leicht löslichen, komplexen Calciumcitrates für die Löslichkeit der Ca-Salze im Harn von »erheblicher Bedeutung» sei.

Da das dreiwertige Citration diese komplexe Verbindung bildet, kann man also den stärksten Einfluss der Citronensäure im alkalischen Harn erwarten. Für das Calciumoxalat, welches hauptsächlich bei saurer und neutraler Reaktion im Harn Konkremente bildet (Meyer), dürfte die Citronensäure aus genannten Gründen weniger bedeutungsvoll sein als für andere Calciumsalze, die häufiger als Konkrementbildner bei Verschiebung der Reaktion nach der alkalischen Seite hin auftreten. Westerlund (1931), der Östbergs Versuchsmaterial mathematisch bearbeitet hat, findet eine negative Korrelation zwischen dem Calcium- und Citronensäuregehalt; die Calciumausscheidung ist bekanntlich oft im sauren Harn am grössten, die Citronensäureausscheidung dagegen, nach Östberg, im alkalischen. Boothby und Adams (1932) weisen indessen darauf hin, dass man auch im sauren Harn eine bedeutende Ausscheidung von Citronensäure beobachten kann (bei einem auf ketogener Kost stehenden Patienten wurden 0.6—1 g pro Tag beobachtet.)

Den exakten Einfluss der Citronensäure auf die Löslichkeit des Calciumoxalates zu prüfen, erschien mir immerhin von Interesse.

Bestimmung der Löslichkeit des Calciumoxalates bei Gegenwart von Citronensäure bei 37° C.

Lösungen mit bekannter Citronensäuremenge und verschiedenem Säuregrad wurden im Schütttelthermostaten bei 37° C (± 0.1° C) mit $CaC_2O_4{,}1H_2O$ gesättigt. Versuchszeit drei Tage. Nach der Sättigung wurde die Lösung bei 37° C filtriert, bei derselben Temperatur 30,00 ccm von dem Filtrat abpipettiert und der Oxalsäuregehalt durch Schaukelextraktion nach Holmberg (1927) bestimmt. Die Sättigungen wurden mit demselben Calciumoxalatpräparat ausgeführt, das vorher zu Löslichkeitsbestimmungen des Calciumoxalates bei Anwesenheit von anorganischen Salzen (G. Hammarsten) verwendet wurde, und auch die Methodik war dieselbe. (Über Oxalsäurebestimmung nach Holmberg siehe unter Kap. III, Seite 68).

Die Resultate, die aus Abb. 9 hervorgehen, sind recht überraschend. Es zeigt sich, dass die Citronensäure auch in saurer Lösung einen beträchtlichen Einfluss auf die Löslichkeit des Calciumoxalates hat, und in alkalischer Lösung, wie zu erwarten war, einen sehr starken. Nach den Löslichkeitsversuchen zu urteilen, dürfte der Einfluss der Citronensäure auf die Calciumoxalatlöslichkeit sogar denjenigen des Mg-Ions übersteigen.

Hastings und Mitarbeiter (1934) haben den Wert für die Dissoziationskonstante der komplexen Calciumcitratverbindung (nach Thunberg »Calcitrat») bei 22° und einer Ionenstärke (μ) = 0,160 mit $10^{-3{,}22}$ angegeben.[1] Für die entsprechende komplexe

[1] $\mu = {}^1/_2\ \Sigma C_i z^2$, wo C die Konzentration und z die Wertigkeit der Ionenart bedeutet (Lewis 1923).

Verbindung des Citrations mit Magnesium haben sie eine Dissoziationskonstante von gleicher Grössenordnung gefunden. In einer Lösung mit derselben molaren Konzentration von Calcium- und Magnesiumionen bilden die Citrationen zur Hälfte Calcitrat und zur Hälfte die entsprechende komplexe Magnesium-Citratverbindung. Erhöht man das Magnesium im Verhältnis zum Calcium, treibt das Magnesium das Calcium aus seiner komplexen Citratverbindung aus, und auf diese Weise wird die löslichkeitssteigernde Wirkung des Citrates auf die anwesenden Calciumsalze gehemmt.

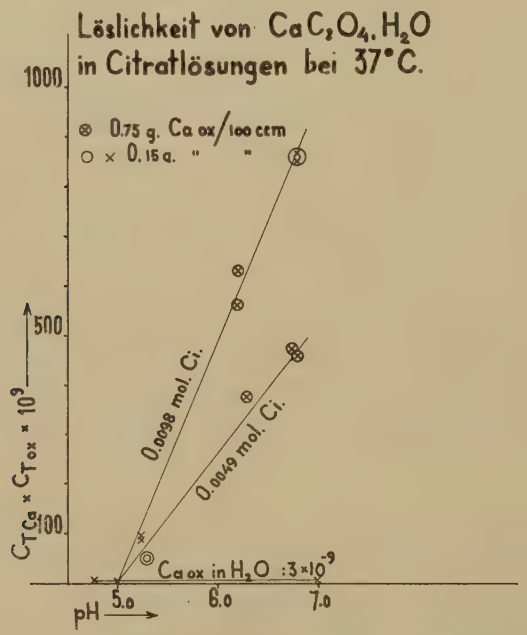


Abb. 9. Der Einfluss der Citronensäure auf die Löslichkeit des Calciumoxalatmonohydrates bei variiertem pH.

Folgende Versuche zeigen auch, dass dieses der Fall ist und Magnesium also den löslichkeitssteigernden Effekt des Citrations auf das Calciumoxalat herabsetzt.

Die untenstehenden Werte für die Löslichkeit des Calciumoxalates sind nach 86-stündiger Sättigung bei 37° C ± 0.1° gefunden worden. (0.75 g CaC_2O_4, H_2O + 90 ccm Lösung für jede Bestimmung.) Ci = Citronensäure.

Lösung	pH	Löslichkeit des Calciumoxalates	Versuch Nr.
0.0049 mol Ci	5.4	extrapol. $35 \cdot 10^{-5}$ mol	II
0.01 » $MgCl_2$		» $32 \cdot 10^{-5}$	III
0.0049 » Ci + 0.01 mol $MgCl_2$	5.4	gef. $34.5 \cdot 10^{-5}$	IV
0.0049 » Ci + 0.01 » » + + 3 % Urea	7.5	» $36.2 \cdot 10^{-5}$	V

Die Konzentration des dreiwertigen Citrations bei bekanntem pH erhält man aus folgender Formel:

$$[Ci^{\equiv}] = \frac{[Ci] \cdot K_1 K_2 K_3}{[H^+]^3 + [H^+]^2 K_1 + [H^+] K_1 K_2 + K_1 K_2 K_3},$$

die für alle Säuren mit drei Dissoziationsstufen gilt.

$[Ci^{\equiv}]$ = Konzentration der dreiwertigen Citrationen in mol
$[Ci]$ = » » totalen Citronensäure » »
K_1, K_2, K_3 = 1., 2., bezw. 3. Dissoziationskonstante der Citronensäure
$[H^+]$ = Wasserstoffionenkonzentration.

Werden die Dissoziationskonstanten als Funktionen der Ionenstärke (also K′, K″ bezw. K‴) ausgedrückt, erhält man bei 37° C unter Verwendung der von Bjerrum-Unmach (1929) angegebenen Formeln folgende Werte ($\mu = 0.046$ und $[A_H] = [H]$ geschätzt):

$$K' = 10^{-3,04}$$
$$K'' = 10^{-4,73}$$
$$K''' = 10^{-6,41}$$

Setzt man diese Werte, sowie die bekannten Werte für $[Ci]$ und $[H^+]$ in die obige Formel ein, so erhält man für $[Ci^{\equiv}]$ in Versuch IV 0.00036 mol. Da die Mg-Ca-Quote in der gesättigten Lösung zu 31 berechnet werden kann und die komplexe Mg-Citratverbindung eine Dissoziationskonstante von gleicher Grössenordnung hat, wie Calcitrat, kann also nur ein $[Ci^{\equiv}] = {}^1/_{31} \cdot 0{,}00036$ mol $\approx 1 \cdot 10^{-5}$ mol Komplexbindung mit Ca^{--} eingehen, der Rest wird durch das Mg gebunden. Die Menge Mg-Ionen, die auf diese Weise an das Citration komplex gebunden ist, ist indessen unbedeutend und beträgt im vorliegenden Fall nur 3 % der totalen Mg-Ionenkonzentration. Vorausgesetzt, dass die Dissoziation in diesen verdünnten Lösungen von der gleichen Grössenordnung ist, wie diejenige in den Versuchen von Hastings und Mitarb., dürfte man in Versuch IV, wie aus dem oben gesagten hervorgeht, volle Magnesiumwirkung, jedoch nur einen unbedeutenden Einfluss der Citronensäure durch Komplexbindung erwarten. Die in Versuch IV gefundene Löslichkeit ist auch nur unbedeutend höher als die in Versuch III gefundene.

Übrigens scheint auch das zweiwertige Citration — wenn auch in geringerem Grade — eine Komplexbindung mit Calcium bilden zu können (siehe Muus und Lebel 1936).

Versuch V. Bei einem Zuschuss von Harnstoff zu Lösung IV findet man trotz einer unerwarteten Verschiebung im pH nur eine unbedeutende weitere Löslichkeitssteigerung. (Siehe auch Löslichkeitsbestimmungen Nr. I Seite 28.)

pH vor der Sättigung mit Caox = 5.63
» nach der » » » = 7.45, 7.61.

Um zu ergründen, ob die pH-Verschiebung vielleicht eine Folge bakterieller Zersetzung ist, wurden Sättigungsversuche unter sterilen Kautelen ausgeführt.

pH vor der Sättigung 5.71
» nach der Sättigung (86 Std.) 9.30 bezw. 9.40

Ähnliche pH-Verschiebungen, und hier noch mehr ausgesprochen, finden wir also bei Sättigung unter sterilen Bedingungen. Eine solche pH-Verschiebung ist bei Sättigung einer $MgCl_2$-Lösung allein oder $MgCl_2$ + Harnstoff mit Calciumoxalat nicht beobachtet worden. Man dürfte die Verschiebung deshalb auf eine Reaktion zwischen Harnstoff und Citronensäure zurückführen können, wahrscheinlich auf Bildung einer komplexen Verbindung, wobei eine starke Base aus ihrem Gleichgewicht mit den Citronensäureionen frei gemacht wird und durch Hydrolyse eine erhöhte Hydroxylionenkonzentration gibt.

Der Einfluss der Citronensäure auf die Löslichkeit des Calciumoxalates variiert also mit der Ca-Mg-Quote. Bei dem niedrigen Harn-pH, wo Calciumoxalat am häufigsten als Steinbildner vorkommt, dürfte die Konzentration der Citronensäure oft gering sein.

Die erwartete Löslichkeit für das Calciumoxalat (Monohydrat) im Harn ist normalerweise ungefähr auf 44 bis 49 $\times$ 10^{-5} mol. zu schätzen. Für das am schwersten lösliche der Hydratformen des Calciumoxalates würde der Harn also ungefähr um das Doppelte übersättigt sein, wenn man von den Seite 24 angegebenen Mittelwerten ausgeht. Für die mehr leichtlöslichen Hydratformen ist die Löslichkeit dagegen wahrscheinlich nicht überschritten.

Per os zugeführte Citronensäure wird ganz oder zum grössten Teil vom Organismus verbrannt (vergleiche u. a. Gonce und Templeton (1930), Kuyper und Mattill (1933), Langecher (1934), Schuck (1934), Süllman und Schaerer (1932). Wohl kann man die Citronensäureausscheidung mit dem Harn durch Zufuhr von Alkali steigern, doch ist eine Alkalisierung des Organismus nicht immer wünchenswert. Der Magnesiumgehalt im Harn kann indessen mit Leichtigkeit durch orale Zufuhr erhöht werden, und da das Magnesium — ausser seiner löslichkeitssteigernden Wirkung auf das Calciumoxalat im Harn — auch auf andere Weise in den Stoffwechsel einzugreifen scheint und die Entstehung von Oxalatsteinen verhindert, ist eine Steigerung des Magnesiumgehaltes im Harn eher wünschenwert als eine Steigerung des Citronensäuregehaltes.

Aus den wiedergegebenen Untersuchungen ergibt sich also, dass mehrere im Harn befindliche Stoffe die Calciumoxalatlöslichkeit erhöhen. Diese Löslichkeitssteigerung ist so beträchtlich, dass sie zum grossen Teil motiviert, weshalb das Calciumoxalat im Harn bei normaler Calcium- und Oxalsäureausscheidung nicht auskristallisiert. Man braucht als Erklärungsgrund nicht den Einfluss

der Schutzkolloide heranzuziehen. Weil indessen diese Schutzkolloidwirkung lange als die wirkliche Ursache zu der oft verblüffenden Löslichkeit der Konkrementbildner im Harn (im Vergleich zu deren Löslichkeit im Wasser) betrachtet wurde, habe ich im folgenden auch die Bedeutung der Schutzkolloide zur Prüfung aufgenommen.

Zusammenfassung Kap. I.

Mehrere im Harn befindliche Stoffe erhöhen die Löslichkeit des Calciumoxalates beträchtlich. Diese Löslichkeitssteigerung ist so stark, dass dadurch zum grossen Teil erklärt werden kann, weshalb das Calciumoxalat im Harn mit normaler Calcium- und Oxalsäurekonzentration nicht auskristallisieren kann. Die stärkste Löslichkeitssteigerung kommt durch Komplexbildung zwischen einerseits Magnesium- und Oxalationen, andererseits zwischen Calcium- und Citrationen zustande. Der Einfluss der Citronensäure auf die Löslichkeit des Calciumoxalates ist 1. vom pH der Lösung und 2. ihrer Calcium-Magnesiumquote abhängig. Der Einfluss der Citronensäure steigt mit steigender Ca-Mg-Quote.

In saurem Harn, wo das Calciumoxalat oft als Steinbildner vorkommt, ist die Citronensäurekonzentration oft niedrig und ausserdem ist die Dissoziation der Citronensäure in dreiwertige Ionen hier gering. Bei saurer Reaktion und hohem Magnesiumgehalt im Harn ist die Einwirkung der Citronensäure auf die Löslichkeit des Calciumoxalates nur unbedeutend, bei neutraler Reaktion und niedrigem Magnesiumgehalt dagegen stark.

KAP. II.

Die experimentelle Erzeugung von Calciumoxalatkonkrementen an Ratten.

Eine wichtige Bedingung für die Aufklärung der Pathogenese der Konkremente ist die Möglichkeit, diese gesetzmässig bei Versuchstieren hervorrufen zu können.

Alle Versuche, Oxalatsteine zu erzeugen, sollen nach Ansicht des Verf. ausschliesslich auf dem Fütterungswege ausgeführt werden, da man mittels der parenteralen Zufuhr der steinbildenden Substanzen (Keyser u. a.) die spontane Steinbildung kaum nachahmen, noch die Bedingungen hierfür ausfindig machen kann. (Ich sehe hier von Hormongaben ab.)

Bei diesen Versuchen hat sich die gewöhnliche schwarz-weisse Ratte (Mus norvegicus) als geeignetes Versuchstier erwiesen, nicht nur wegen der ausgedehnten Variationsmöglichkeiten, die die Fütterungsversuche mit diesem Tier gestatten, sondern vor allem auch darum, weil die Tendenz zur spontanen Steinbildung bei der Ratte grösser ist als bei irgend einem anderen der üblichen Versuchstiere.

A. Die Zucht der Versuchstiere und dergl.

Für die Versuche kamen ca. 900 Tiere zur Anwendung. Von diesen wurden ca. 80 Albinos aus Dänemark importiert. Die übrigen sind aus dem eigenen Stamm des Institutes hervorgegangen. Letztere sind schwarz-weiss (betreffs der Farbeigenschaften oft Heterocygothen) oder Albinos und gute und kräftige Tiere. Bevor die Tiere als Versuchstiere eingesetzt wurden, ist jeder Wurf für sich gehalten und die weiblichen und männlichen Tiere im Alter von 7 Wochen voneinander getrennt worden. Die Tiere wurden in einem hellen, luftigen Raum verwahrt, in Holzkästen von zweckmässiger Grösse, mit Stahlnetzdeckel versehen und mit Sägespänen ausgestreut. Die Kästen und die Späne sind wenigstens einmal in der Woche ausgewechselt worden. Läuse und Milben wurden wenn nötig durch Pinselung mit alkoholischer, 5—10 %-iger Perubalsamlösung bekämpft. Eine gelegentlich auftretende Enteritisepidemie wurde durch Zufuhr von Carbo medicinalis rasch beseitigt. Zu Beginn der Versuche wurden die Tiere auf freier Kost gehalten, eine Mischung von

gestossenem Weizen und Haferflocken, Milch, Wasser ad libitum, im Sommer ab und zu Gras oder Klee (letzteres jedoch mit gewisser Vorsicht, verursacht in grossen Mengen leicht Enteritis), im Winter Mohrrüben, ab und zu mit einem Zuchuss von synthetischer Kost, reich an Kasein, Tran und Calciumsalzen.

Die Tierversuche können folgendermassen eingeteilt werden:

I. Serienversuche mit Tieren unter verschiedener Kost; hierbei ist die Steinfrequenz unter verschiedenen Versuchsbedingungen studiert worden.

II. Stoffwechselversuche mit Tieren aus den verschiedenen Serien, vor allem, um den Calcium-, Magnesium- und Oxalsäureumsatz zu studieren.

I. Für die Serienversuche wurden vollkommen gesunde Tiere von 3 Monaten gewählt. Jeder Wurf wurde auf 3—4 parallel gehende Serien mit verschiedener Kost verteilt, um den Einfluss erblicher Eigenschaften auf das Versuchsresultat auszuschliessen. *Die Versuchszeit betrug 3 Monate.*

Die Tiere mit Oxalsäurezuschuss (siehe unten, Serie II, B und C und III, A und B) wurden jedes für sich in einem Stahlkäfig mit spänebestreutem Boden gehalten. Die übrigen Tiere wurden wie oben beschrieben zu 6—7 in Holzkästen verwahrt.

In den oben genannten Serien II—III war der Gesundheitszustand der Tiere gut (ausser gegen Ende der Versuchszeit für einige Tiere mit geringster Mg-Zufuhr). Von diesen ca. 400 Versuchstieren mussten nur 4—5 vor Ausgang der Versuchszeit getötet werden. Bei zwei Tieren aus Gruppen mit Mg-armer Kost haben sich bösartige Tumoren in der einen Niere entwickelt, bei einigen anderen schwere Hautabszesse, wahrscheinlich von Hautwunden ausgehend. Bei den übrigen Serien, wo die Tiere in Gruppen gehalten wurden, brach einmal eine Pneumonieepidemie aus, die so gut wie alle von Dänemark importierten Tiere befiel. Diese waren auf die Gruppen 211—220, Serie IV (siehe unten) verteilt, jedoch getrennt von den schwedischen Tieren verwahrt worden. Einige von diesen Tieren gingen ein und wurden soweit möglich durch gesunde Tiere aus eigenem Stamm ersetzt. Die Überlebenden wurden bis Ende der Versuchszeit in den Gruppen belassen. Weil die Resultate mit den schwedischen und dänischen Tieren untereinander übereinstimmten, habe ich es nicht für nötig gehalten, diese beiden Gruppen in der Beurteilung der Resultate voneinander zu trennen.

Nach Ausgang der Versuchszeit wurden die Tiere mittels Leuchtgas getötet und obduziert und die Harnorgane genau untersucht. Wenn makroskopisch keine Konkremente sichtbar waren, wurde eine Lupe zur Hilfe genommen und damit besonders alle Winkel des Nierenbeckens genau untersucht. Nierenkonkremente waren meistens sehr leicht zu entdecken, denn sie fanden sich am häufigsten an der Spitze der Nierenpapille und stachen durch ihre Farbe deutlich vom Nierengewebe ab.

II. Die Methodik für die Stoffwechselversuche wird in Kapitel III beschrieben.

B. Verwendete Kostarten und Salzgemische.

1. Richtlinien für die Zusammensetzung der Kost.

Für die Auswahl der verschiedenen Kostformen und deren Zusammensetzung sind folgende Momente ausschlaggebend gewesen.

A. Die Steinbildung soll so weit wie möglich die Gesundheit der Tiere im übrigen nicht gefährden.

B. Eine Kost, die zur Erzeugung von Oxalatsteinen geeignet ist, soll einen sauren Harn geben, denn beim Menschen findet man hauptsächlich bei solchem Oxalatsteine.

C. Weil man damit rechnen kann, dass Vitaminmangel die Entstehung von Calciumsteinen anderer Art begünstigt, muss auch die Wirkung einer niedrigen Vitaminzufuhr für diese Art von Calciumsteinen nachgeprüft werden. Es ist jedoch nicht ratsam, die Vitamine A und D vollkommen wegzulassen; die Erfahrung zeigt, dass dann leicht Infektionen aufkommen, und nach Beobachtungen aus der humanen Pathologie trifft man am häufigsten Oxalatsteine bei nicht infizierten Steinfällen an.

D. Weiterhin ist der Einfluss von variierendem Magnesiumgehalt in der Nahrung zu untersuchen, da ja das Magnesium (siehe Kap. I) für die Löslichkeit des Calciumoxalates von grosser Bedeutung ist.

Aus oben (in Kap. I) angeführten Gründen habe ich keine Versuche gemacht, die Citronensäureausscheidung zu steigern, sondern mich damit begnügt, in einigen Fällen die Citronensäureausscheidung, so wie sie mit den verschiedenen Kostformen variierte, zu verfolgen.

E. Da die Calciumausscheidung im Harn mit dem Säuregrad steigt, muss der Einfluss einer azidogenen Kost geprüft werden.

F. Ebenso muss der Einfluss der Oxalsäurezufuhr geprüft werden.

2. Die Zusammensetzung der Kost.

Für die Versuche wurden zwei verschiedene Grundkosten benutzt, die im folgenden Grundkost I bezw. Grundkost II genannt werden sollen.

Unter Grundkost ist hier ein Gemisch aller zur Kost gehörigen Nährstoffe (in lufttrockenem Zustand) zu verstehen, mit Ausnahme des betreffenden Salzgemisches. Grundkost + Salzgemisch = Totalkost, die — mit gewöhnlichem Leitungswasser zu teigartiger Konsistenz verarbeitet — das Futter der Tiere ausmacht. Ausser dem Wasser, mit dem das Futter verarbeitet ist, bekommen die Tiere Leitungswasser ad libitum.

Wir haben absichtlich Leitungswasser gegeben, um dadurch die Kost in bezug auf die bekannten, sowie unbekannten Faktoren, die in minimalen Mengen die Nahrung ergänzen sollen, vollwertiger zu machen. Jod ist also nicht besonders zugeführt worden; ich habe damit gerechnet, dass die im Wasser und Tran, sowie

in den Kaliumsalzen des Salzgemisches enthaltenen Jodmengen, den Bedarf der Tiere decken. (Coulson (1935) gibt den Jodgehalt im amerikanischen Tran mit 7670 Teilen auf eine Billion, d. h. 7.67 γ / 1 g, an. Für den norwegischen Fischtran, der im vorliegenden Falle angewendet wurde, habe ich keine Angaben über

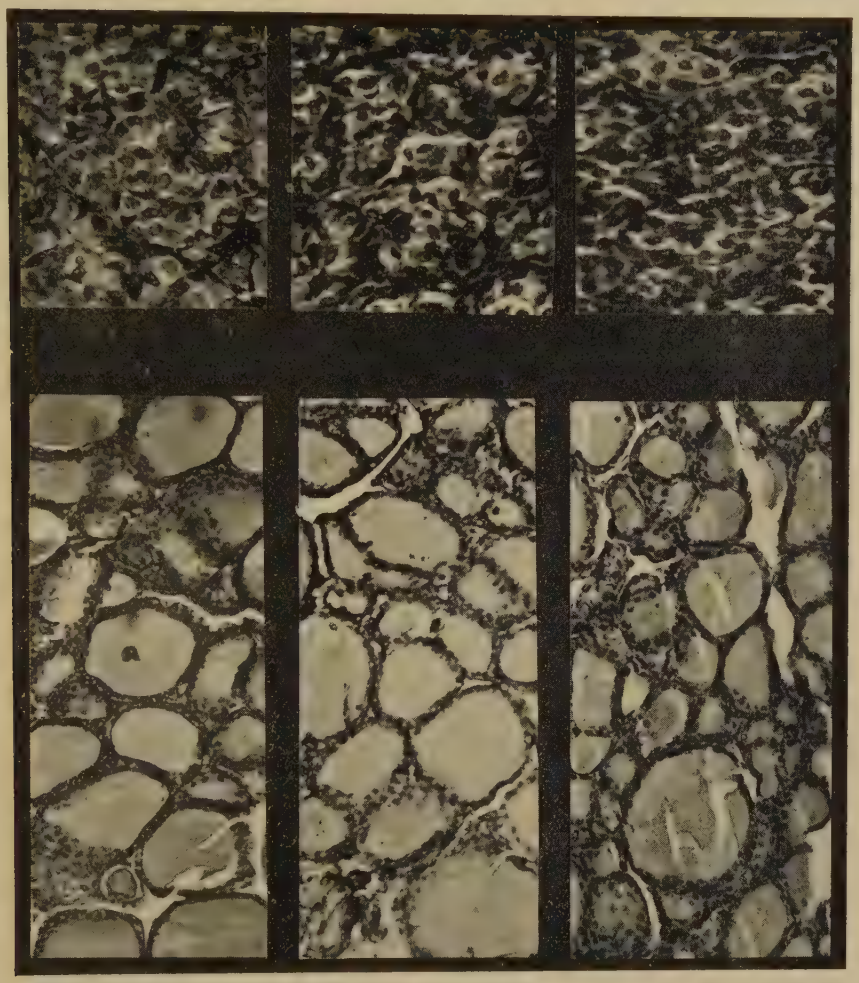


Abb. 10. Histologisches Bild von Parathyreoidea (oben) und Thyreoidea (unten) eines steinführenden Tieres aus Gruppe I B (links) und Gruppe IV 212 (rechts) im Vergleich zu Drüsen eines Tieres der Gruppe IV 211 (Mitte).

den Jodgehalt gefunden.) Nach MacClendon (1926) soll ein Jodgehalt von 10 γ pro Liter Trinkwasser ausreichen, um Struma zu verhindern. Nach Höjers (1937) Angaben ist der Jodgehalt des Grundwassers in Lund ca. 15 γ, des Oberflächenwassers ca. 5 γ / L. Das als Trinkwasser verwendete Wassergemisch hat also einen etwas variierenden Jodgehalt, ganz nach dem Zugang zu Grund- oder Oberflächenwasser.

Nach Höjers (1937) Ansicht haben die Tiere in den vorliegenden Versuchen durch das Lunder Wasser und den Tran, auch in geringen Dosen, hinreichende Jodmengen bekommen. Die Thyreoidea und Parathyreoidea sind indessen bei 11 steinführenden Tieren herauspräpariert und mit den Drüsen der Tiere aus der Kostgruppe ohne Steinbildung verglichen worden. Die Drüsen zeigen dasselbe histologische Bild bei den Tieren auf steinbildender, wie auf nicht steinbildender Kost. Dieser Befund spricht also dafür, dass der Thyreoidea- und Parathyreoideamechanismus durch die steinerzeugende Kost nicht gestört worden ist. Siehe Abb. 10.

Es hat sich gezeigt, dass der Gehalt des Leitungswassers an Calcium und Magnesium bei der Berechnung des Mineralgehaltes der Nahrung vernachlässigt werden konnte (siehe Analysen in Kap. III).

Grundkost I.

Grundkost I hat einen guten B-Vitamingehalt, aber einen sehr knappen A- und vor allem D-Vitamingehalt. Die Kost hat einen relativ hohen Eiweissgehalt, wodurch auch der Calciumbedarf rel. gross wird (siehe Kochman u. Petzsch). Von Oxalsäure ist sie, wie durch Analyse festgestellt wurde, frei.

Die Versuche mit Grundkost I sind in drei Serien eingeteilt worden. In sämtlichen Serien ist der Ca-Gehalt der Nahrung konstant ca. 5.3 mg Ca / g Trockenkost und der P-Gehalt = 10 mg / g.

Serie I. Die Versuche in dieser Serie sollen die Wirkung von verschiedener Magnesiumzufuhr veranschaulichen. Die Gruppen I A, B und C unterscheiden sich in bezug auf ihren Mg-Gehalt. (Mg-Salz durch Na-Salz ersetzt.) Will man das pH des Harns konstant halten, kann man das Mg-Salz nicht einfach aus dem Salzgemisch ausschliessen, eine gewisse Menge davon muss durch ein entsprechendes Alkalisalz ersetzt werden. Man kann jedoch nicht mit äquivalenten Mengen Na-Salz ersetzen, weil einesteils das Na eine stärkere Base ist als das Mg und weil auch die Resorptionsverhältnisse verschieden sind. Hieraus folgt, dass auch der Na-Gehalt der Kost variiert werden muss; ich habe aber eine Variation dieses Faktors einer pH-Verschiebung im Harn vorgezogen. In Gruppe I D ist die Kost alkalischer als in den übrigen Gruppen.

Serie II. Hier ist die Variation im Mg-Gehalt der Kost bei gleichzeitiger Oxalsäurezufuhr studiert worden (eine Menge von 38 mg Oxalsäure pro Tier und Tag).

Serie III. Die Kost wurde durch Auswechseln des Ca-Laktates im Salzgemisch gegen äquivalente Mengen $CaCl_2$ azidogen gemacht. In Gruppe III A ist die Wirkungsweise einer solchen Kost + Oxalsäure bei hohem Mg-Gehalt studiert worden, in Gruppe III B bei mittlerem Mg-Gehalt. Die Gruppen III B_1 und III B_2 haben den gleichen Mg-Gehalt, bei der letzteren ist jedoch die Oxalsäurezufuhr ausgeschlossen worden.

TABELLE 1.

Salzgemische für die Versuchsserien mit Grundkost I.

Diese Salzgemische sind auf der Basis von McCollums Salzgemisch Nr 185 ausgearbeitet worden. Die Gemische geben der Totalkost einen konstanten Calcium- und Phosphorgehalt, während der Magnesiumgehalt variiert.

Serie u. Gruppe	I A	III A	I, II B	III B_1 und B_2	I, II C	I D
Gemisch Nr.	23	22	14	16	15	24
Salz	g	g	g	g	g	g
NaCl	52	52	52	52	52	52
Na_2SO_4, 10 H_2O	—	—	—	—	131	131
$MgSO_4$, 3 H_2O	100	100	100	100		
MgO	33	33	—	—	—	—
$NaHCO_3$	—	—	—	—	—	67
NaH_2PO_4, H_2O	104	104	104	104	104	104
K_2HPO_4	286	286	286	286	286	286
$Ca(H_2PO_4)_2$, H_2O	162	162	162	162	162	162
$CaCl_2$	—	140	—	140	—	
Calciumlactat	390	—	390	—	390	390
Ferricitrat	35	35	35	35	35	35
Totalgewicht	1162	912	1129	879	1160	1227
Auf 740 g Nahrung g	52.4	41.1	51.0	39.6	52.3	55.3
Zu 740 g Nahrung zugesetzter Überschuss						
an starken Basen M-Ä	130.3	15.8	130.6	15.8	182.2	218.3
» schwachen » »	57.7	58.2	÷ 16.3	÷ 15.8	÷ 68.1	÷ 68.1
Zuschuss zu 1 kg Nahrung						
an starken Basen M-Ä	175.9	21.3	176.3	21.3	246.0	294.7
» schwachen » »	77.9	78.6	÷ 22.0	÷ 21.3	÷ 91.9	÷ 91.9

M-Ä = Milliäquivalente.

Beispiel einer Kostform (Totalkost) der Grundkost I.

Reismehl	470	Teile
Kasein	180	»
Arachisöl	20	»
Trockene Brauereihefe	20	»
Salzgemisch ca.	50	»
	740	Teile

Vitamingehalt.

Vitamin A und D wurden in Form von hochwertigem Dorschlebertran, 0.27 mg / 1 g gegeben. Proben von diesem Tran sind in Widmarks Vitaminlaboratorium untersucht worden und hatten einen Gehalt von

Vitamin A	ca. 2000	Oslo Einh./1 g, [1]
» D	» 250	I. E./1 g.

2 mg von diesem Tran erwiesen sich als Schutzdosis für aufwachsende Ratten ausreichend. Eine erwachsene Ratte frisst 15—20 g von der Kost pro Tag, was eine Tranzufuhr von 4—5.4 mg pro Tag und Tier ausmacht. Wie später aus den

[1] 1 Oslo E. A-vitamin = 1.4 I. E. 1 I. E. = 0.6 γ β-Carotin.

Stoffwechselversuchen hervorgeht, zeigt es sich, dass diese Trandosis für ein erwachsenes Tier von ca. 300 g etwas zu niedrig ist. Der B-Vitaminkomplex ist in Form von 27 mg Trockenhefe/g, also pro Tier und Tag 0.40—0.54 g zugeführt worden, was nach den mir zugänglichen Literaturangaben als voll ausreichend angesehen werden muss (siehe z. B. Scheunert 1927, 1929, Willimott und Woker 1928). Die Vitamine C und E wurden nicht besonders zugegeben. An Kasein und Reismehl wurde die gewöhnliche Handelsware bester Sorte ohne weitere Reinigung verwendet, weshalb den Tieren also auch durch diese Stoffe geringe Spuren von Vitaminen zugute kamen.

Grundkost II, vitaminreich.

Tran: 3 mg / 1 g Trockenkost und reichlich B-, C- und E-Vitamine.

Oxalsäure: 0.045 mg / g. Kein besonderer Oxalsäurezuschuss. Der Eiweissgehalt ist niedriger als in Grundkost I.

Grundkost II ist für die Versuchsserie IV verwendet worden. In sämtlichen Gruppen innerhalb dieser Serie ist der Phosphorgehalt konstant 8.2 mg / 1 g Trockenkost. Der Calcium- und Magnesiumgehalt variiert. Die Variationen zwischen den Gruppen untereinander gehen aus folgendem Schema hervor.

Gruppe 211: Diese Kostform ist als vollwertig betrachtet worden und wird auch als Normalkost bezeichnet. Eine Prüfung dieser Kost in bezug auf ihre Qualität ist unter Abschnitt 6 in diesem Kapitel wiedergegeben.

Gruppe 212 hat einen geringen Mg-Gehalt, im übrigen ist die Kost adäquat.

Gruppe 213 hat einen gesenkten Ca-Gehalt.

Gruppe 215: Der Ca- und Mg-Gehalt der Nahrung ist demjenigen in der Normalkost (211) gleich, aber die Nahrung ist azidogen durch Herabsetzung des Gehaltes an starken Basen.

Gruppe 218 und 219: Die Kosten 212 und 213 fielen zu alkalisch aus, weil das Harn-pH sich nach der Zusammensetzung der Kost zu träge einstellte, deshalb wurde mit 218 und 219 der Effekt einer Kost mit niedrigem Ca-bezw. Mg-Gehalt, jedoch höherer Azidität geprüft.

Gruppe 220: Die Kost enthält gleichzeitig einen niedrigen Ca- und Mg-Gehalt und gibt ein Harn-pH entsprechend dem in Gruppe 211.

Beispiel einer Kostform (Totalkost) in dieser Serie.

Kost 211.

Reismehl	666	Teile
Kasein	150	»
Arachisöl	37	»
Dorschlebertran (Vit. A + D)	3	»
Weizenkeimlinge (Vit. A? B, E)	30	»
Zucker	10	»
Hagebuttenmehl (Vit. C)	5	»
Trockenhefe (B-Vit.-Komplex)	30	»
Salzgemisch 110	61.6	»
$NaHCO_3$	7	»
	1000	Teile

TABELLE 2.

Salzgemische für die Versuchsserie mit Grundkost II.

Die Salzgemische für diese Serie sind ausgearbeitet worden, um der Totalkost bei konstantem Phosphorgehalt den nach Wunsch variierten Calcium- und Magnesiumgehalt zu geben.

Serie IV, Gruppe	211	212	213	215	218	219	220		
Gemisch Nr.	110	112	113	115	118	119	120	121	122
Salz	g	g	g	g	g	g	g	g	g
NaCl	83	83	83	83	83	83	83	83	83
$MgSO_4$, 7 H_2O	113	—	113	211.5	—	113	—	113	113
Na_2SO_4, 10 H_2O	—	148	—	—	148	—	148	—	—
NaH_2PO_4, H_2O	—	—	417	—	—	417	417	417	417
K_2HPO_4	100	100	100	—	100	—	100	100	100
KH_2PO_4	—	—	—	79	—	100	—	—	—
Calciumlaktat	540	540	540	540	540	540	540	—	134
$NaHCO_3$	—	—	—	—	—	—	—	228	228
$Ca(H_2PO_4)_2$, H_2O	380	380	—	380	380	—	—	—	—
Ferricitrat	35	35	35	35	35	35	35	35	35
MgO	64	—	64	48	—	64	—	64	64
$KHCO_3$	—	160	—	—	160	—	160	—	—
Totalgewicht	1315	1446	1352	1376	1446	1352	1483	1040	1174
Auf 1 kg Nahrung g	61.6	68	63.3	64.4	68	63.3	69.4	49	55.3
Zuschuss zu 1 kg Nahrung g									
von $NaHCO_3$	7.0	6.0	6.0	—	—	—	—	4.0	—
» NH_4Cl	—	—	—	—	4.4	4.4	4.4	—	—
Pro 1 kg Nahrung zugesetzter Überschuss									
an starken Basen M-Ä	92.7	199.8	222.3	÷ 53.4	47.0	50.5	188.1	326.0	326.4
» schwachen » »	301.9	110.9	160.5	329.0	110.9	180.2	÷ 30.9	÷ 2.3	37.1

Vitamingehalt.

A + D. Die zugeführte Tranmenge enthält an Vit. A 6 Oslo E./g entspr. 90—120 E./Tier und Tag.

Die zugeführte Tranmenge enthält an Vit. D 0.75 I. E./g entspr. 11—15 E./Tier und Tag.

Ausserdem enthalten die Weizenkeimlinge wachstumsfördernde Faktoren, die nach McCollum u. Mitarb. (1916) und Sherman (1932) dem Vitamin A gleichzustellen sind. Nach v. Euler und Malmberg (1936) bildet das Xanthophyll den Hauptanteil der Carotinoide in den Weizenkeimlingen, und dieses hat nur für *kürzere* Zeit eine stark wachstumsfördernde Wirkung. Die letztgenannten Forscher halten deshalb die Wachstumsfaktoren der Weizenkeimlinge nicht für identisch mit dem A-Vitamin.

B. Die B-Vitaminzufuhr ist hier noch reichlicher als bei Grundkost I. Morgan und Hunt (1935) geben folgende Werte in Chase und Sherman-Einh.[1] an.

	B_1	B_2
Trockene Brauereihefe pro 100 g	1714	1593
Weizenkeimlinge » » »	1032—1278	404

Von diesen Werten ausgehend enthält Grundkost I folgende B-Vitaminmengen in Form von Hefe und Weizenkeimlingen:

Pro g lufttrockene Nahrung 0.86 Ch. u. Sh. E. B 1 und 0.60 Einh. B 2
entspr. pr. Tag und Tier 13—17 » » » » B 1 » 9—12 » B 2

C. Nach der allgemeinen Ansicht hat die Ratte kein C-Vitamin nötig, weil sie selbst imstande sein soll, dieses Vitamin zu synthetisieren. Tum Suden und Alley (1935) haben beispielsweise drei Generationen von Ratten unter Skorbutkost beobachtet, ohne Veränderungen zu finden, die auf Skorbut hindeuten. v. Euler (1934) gibt jedoch an, dass das C-Vitamin bei Ratten eine Schutzwirkung gegen Pneumokokkeninfektion hat. Da ausserdem Skorbutveränderungen an Tieren, die man als unempfänglich für Skorbut hielt, beobachtet worden sind (siehe Hjärre und Lilleengens, 1936, Beobachtungen an Kälbern) habe ich sicherheitshalber auch C-Vitamin gegeben.

Hagebuttenextrakt[2] diente für die Stoffwechselversuche als C-Vitaminquelle (2.5 g / 1 kg Trockenkost). Dieses Extrakt enthält 42 mg Ascorbinsäure pro g. In den Kostgemischen für den Serienversuch wurde statt dessen Hagebuttenmehl[2] verwendet (das im Gegensatz zum Extrakt nicht hygroskopisch ist). Hiervon sind 75 mg für wachsende Meerschweinchen eine gute Schutzdosis (nach Versuchen an Widmarks Vitaminlaboratorium).

Der C-Vitamingehalt der Kost in Serie IV kann zu 0.1 mg Ascorbinsäure / g berechnet werden, entsprechend 1.5—2 mg pro Tier und Tag (für Meerschweinchen beträgt die mindeste Schutzdosis 1.33 mg / Tier und Tag, Göthlin 1934.)

E. Dieses Vitamin ist in Form von Weizenkeimlingen zu 3 % der Kost, entsprechend 0.45—0.60 g pro Tier und Tag, verfüttert worden. Nach eigenen Fettanalysen enthalten die verwerteten Weizenkeimlinge nahezu 10 % Lipoide. 5—15 mg Weizenkeimöl sollen genügend E-Vitamin für den Bedarf der weiblichen Ratte enthalten (Schioppa, 1935). Die mindeste effektive Schutzdosis des E-Vitamins ist nach Evans u. Burr (1928) etwas höher (in 250 mg Weizenkeimlingen enthalten).

Eine vergleichende Übersicht über die Zusammensetzung der Grundkosten zeigt Tabelle 3 a. Die Zusammensetzung der Totalkosten geht aus Tabell 3 b hervor.

---

[1] Unter einer Chase und Sherman-Einheit versteht man die Vitaminmenge, welche an einer jungen Ratte, die in bezug auf alle anderen bekannten Kost-Faktoren adäquat ernährt wird, innerhalb acht Wochen einen Zuwachs von 25 g bewirkt.

[2] Der Hagebuttenextrakt ist mir von A/B Ferrosan, Malmö, und das Hagebuttenmehl von »Kooperativa Förbundet» durch das liebenswürdige Entgegenkommen der Leiter der Fabriken gratis zur Verfügung gestellt worden.

TABELLE 3 a.

Vergleichende Übersicht über die Zusammensetzung der beiden Grundkosten (lufttrocken).

	Grundkost I	Grundkost II
Eiweiss	26.4 %	19.7 %
Fett	3.4 %	4.8 %
Kohlehydrate ca.	50 %	55 %
Salze ca.	6.8 %	6 %
Feuchtigkeit + kleine Mengen anderer Stoffe	13.4 %	14.5 %
Gehalt an Energie, in Kal./g	3.46	3.51
Vitaminzuschuss		
Oslo E. A/g Nahrung	0.54	6.0
pro Tier und Tag	8—11	90—120
I. E. D/g Nahrung	0.068	0.75
pro Tier und Tag	1.0—1.4	11—15
B1 Ch. u. Sh. E./1 g	0.46	0.86
» » » » pro Tier u. Tag	7—9	13—17
B2 Ch. u. Sh. E./1 g	0.43	0.60
» » » » pro Tier u. Tag	6.5—8.5	9—12
C-Vitaminzusatz		
mg Ascorbinsäure/g	0	0.1
» pro Tier u. Tag	0	1.5—2.0
E-Vitamin		
Weizenkeimlinge/g	0	30 mg
» pro Tier u. Tag	0	0.45—0.60 g
Oxalsäure/g	0	0.045

Bei der Berechnung der Zusammensetzung der verschiedenen Kosten ist das Kohlehydrat nach den Analysenwerten von LANKE (1936) berechnet worden, Eiweiss- und Fettgehalt nach eigenen Analysen.

Eiweiss = nach KJELDAHL gefundener N × 6.25 (für Kasein N × 6.40. Siehe KÜSTER-THIEL, 1935).

Fett = Summe der ätherlöslichen Bestandteile.

Folgende Werte wurden bei Eiweiss- und Fettbestimmungen an den verwendeten Nahrungsbestandteilen erhalten (in lufttrockenem Zustand).

	% Eiweiss	% Fett
Reismehl	6.9	0.5
Kasein	84.5	1.2
Weizenkeimlinge	26.0	9.4
Hefe	53.7	0.2

TABELLE 3 b.

Die Zusammensetzung der Totalkosten.

Serien I—III: Grundkost I + entsprechendes Salzgemisch. Adäquate Zufuhr von Vit. B. Niedrige Zufuhr von Vit. A und D. Kein C- und E-Vitaminzuschuss. Phosphorgehalt konstant bei ca 10 mg/1 g lufttrockene Nahrung. Calciumgehalt konstant bei ca 5.3 mg/1 g lufttrockene Nahrung. Magnesiumgehalt variierend.

Tiergruppe Nr.	Verwendetes Salzgemisch Nr.	Magnesium mg/g Trockenkost
I A	23	2.4
B	14	1.0
C	15	0.4
D	24	0.4
II B	14	1.0
C	15	0.4
III A	22	2.4
B_1	16	1.0
B_2	16	1.0

Serie IV. Grundkost II + entspr. Salzgemisch. Adäquate Zufuhr von A-, B-, C-, D- und E-Vitamin. Phosphorgehalt konstant, ca 8.2 mg/g lufttrockene Nahrung. Variiender Calcium- und Magnesiumgehalt.

Tiergruppe Nr.	Salzgemisch Nr.	Zusatz für Justierung des Harn-pH; pro 1 kg Trocken-kost	Calcium mg/g	Magnesium mg/g
IV 211	110	7 g $NaHCO_3$	6.49	2.74
212	112	6 » »	6.52	0.44
213	113	6 » »	4.00	2.67
215	115	—	6.46	2.75
218	118	4.4 g NH_4Cl	6.52	0.44
219	119	4.4 » »	4.00	2.67
220	120	4.4 » »	4.00	0.44

Für die Berechnung des Ca-, Mg- und P-Gehaltes der Totalkost sind sämtliche in der Kost enthaltenen Bestandteile analysiert worden. (Über Methodisches siehe Kap. III).

3. Der Fett- und Kohlehydratgehalt der Grundkosten.

Beide Kosten haben einen relativ niedrigen Fett- und hohen Kohlehydratgehalt. Eine Kost mit diesen Fett- und Kohlehydratproportionen ist am hiesigen Institut seit über 10 Jahren als Kontrollkost bei Vitaminversuchen verwendet worden, und es hat sich erwiesen, dass sie sowohl für das Heranwachsen, als auch für die Erhaltung einer guten Kondition der ausgewachsenen Tiere günstig ist. Das Arachisöl besteht zu über 80 % aus ungesättigten Fettsäuren (Hilditch 1927),

die einen günstigeren Einfluss auf die Calciumresorption ausüben sollen, als die gesättigten Fettsäuren (Boyd, Crum u. Lyman 1932, Westerlund 1934—35).

4. Der Eiweissgehalt der Grundkosten.

Der Eiweissgehalt der Grundkost I beträgt 26.4 % und
» » » » II » 19.7 %.

Die meisten Futtergemische für Ratten enthalten 18 % Kasein, und diese Menge hält man für ausreichend für dieses hochwertige Protein.

Osborne und Mendel (1915) haben ein zufriedenstellendes Wachstum an Ratten bei sowohl 18 als auch 15 % Kasein gefunden. Erst bei einem Kaseingehalt von 12 % war das Wachstum schlechter. Dieses ist auf den niedrigen Cystingehalt im Kasein zurückzuführen. McCollum und Davis (1913) halten auch 18 % für ausreichend und weisen darauf hin, dass zwischen dem Eiweiss- und Mineralgehalt der Nahrung eine wichtige Beziehung besteht.

McCollum, Simmonds und Pitz (1916) geben an, dass 10 % Weizenkeimproteine für das maximale Wachstum voll und ganz ausreichen. Der Zusatz von Weizenkeimlingen zu der Grundkost II bedeutet — ausser dem Vitaminreichtum — einen geeigneten Proteinzuschuss.

Bei hohem Eiweissgehalt der Nahrung fanden Osborne und Mitarbeiter (1926) Nierenhypertrophie, jedoch nicht bevor die Eiweisszufuhr ein Drittel der Energiezufuhr überschritt. Derartige Nierenschädigungen an Ratten bei hohen Eiweissbelastungen sind auch von Polvogt, McCollum und Simmonds (1923), Evans und Risley (1925) u. a. beobachtet worden, während andere wiederum keine solche Schädigungen finden konnten (siehe u. a. Jackson u. Riggs 1926, Addis, MacKay u. MacKay 1926). Randoin und Quenille (1934) fanden weiter, dass das Wachstum der Tiere verzögert wurde, wenn der Eiweissgehalt 27 % überstieg.

Slonaker (1935) fand den höchsten Grad von körperlichem Nutzeffekt bei 14 % Protein, derselbe Verfasser (1931) hat gezeigt, dass 14 % auch das Optimum für die Reproduktion ist.

Das oben angeführte besagt also: Ein Eiweissgehalt von 15—18 % als Kasein kann als angemessen betrachtet werden, weiter, die Grundkost I hat einen etwas zu hohen Kaseingehalt, jedoch nicht so hoch, dass er für die bei den Versuchen auftretenden Nierenschädigungen verantwortlich zu machen wäre.

5. Der Gehalt der Grundkosten an Säure- und Basenäquivalenten.

Eine Studie über das Säure-Basengleichgewicht habe ich mit der vorliegenden Arbeit nicht beabsichtigt. Die Notwendigkeit, die Harnreaktion der Tiere auf einem gewissen Säuregrad zu halten, erfordert jedoch eine gewisse Rücksichtnahme auf die Zusammensetzung der Kost, betreffs deren Gehalt an Säure- und Basenäquivalenten.

Wladimirowa und Martinsson (1932) haben darauf hingewiesen, dass man bei der Bestimmung des Einflusses, den ein Nahrungsmittel auf das Säure-Basengleichgewicht hat, nicht einfach die Summe seiner Basenäquivalente mit der Summe der Säureäquivalente vergleichen kann. Teils ist die Resorbierbarkeit für die verschiedenen Basen- und Säureradikale verschieden, teils greift der Regulationsmechanismus des Organismus sowohl bei den durch den Stoffwechsel gebildeten als auch bei den durch den Darm resorbierten Radikalen an. Wird z. B. NH_4Cl zugeführt, so wird ein Teil NH_3 als NH_4MgPO_4 im Darm gefällt (wenn genügend Mg und P vorhanden sind). Aus einem Teil bildet der Organismus Harnstoff, während HCl frei wird und Azidose erzeugt. Als Abwehr gegen die entstehende Azidose wird in erster Linie das Bicarbonatalkali der Körperflüssigkeiten herangezogen; der K- und Na-Gehalt steigt im Harn, und die CO_2-Spannung in der Alveolarluft sinkt. Ein geringer Teil Basen wird aus der Eiweissbindung frei gemacht. Durch Calcium- und Magnesiummobilisierung wird ein geringerer Teil des Säureüberschusses neutralisiert und ca. $^1/_3$ verlässt den Körper mit saurem Harn (Gaben von 14 g NH_4Cl / Tag beim Menschen 14 Tage lang. Versuche von Dennig, Dill und Talbott 1929). Der Organismus setzt mit Ammoniakproduktion ein, die ihren Höhepunkt ungefähr am fünften Tage erreicht und danach ungefähr 80 % der zugeführten Säure neutralisiert. Die Anpassungsträgheit ist individuell (Goiffon 1931). Sobald die gesteigerte Ammoniakproduktion beginnt, wird Na und K eingespart. Die gesteigerte Ca-Ausscheidung hält dagegen an.

Werden resorbierbare Basen zugeführt, haben wir die entgegengesetzten Veränderungen in den Körperflüssigkeiten. Die sogen. Alkalireserve steigt, die alveolare CO_2-Spannung steigt, ein gewisser Überschuss an starken Basen wird durch den Harn ausgeschieden, hauptsächlich im Gleichgewicht mit CO_2 und Phosphorsäure. Die Ausscheidung von Ca und Mg geschieht zum überwiegenden Teil durch den Darm, der an der Regulierung des Säure-Basengleichgewichtes Anteil nimmt und im Notfall Säuren auszuscheiden vermag. Steinitz (1903—04) und Sawyer, Baumann und Stewens (1918) haben ausserdem gezeigt, dass eine Azidose durch vermehrte Ausscheidung von Alkali mit den Faeces entstehen kann. Die regulierende Wirkung des Organismus kommt auch dadurch zum Ausdruck, dass gewünschte Elemente zurückgehalten und nicht gewünschte Elemente ausgeschieden werden (vgl. Kydd, 1933). Im pH des Harns spiegelt sich der Einfluss wieder, den die Nahrung auf das Säure-Basengleichgewicht hat, jedoch wegen der oben besprochenen Tendenz, gewünschte Elemente zurückzuhalten und ungewünschte auszuscheiden, geschieht die der Kost entsprechende konstante Einstellung des pH im Harn erst nach einiger Zeit. Aus diesen Gründen haben zwei der verwendeten Kostformen (212 und 213) einen zu hohen Basengehalt bekommen. Ersetzt man eine schwache Base mit äquivalenten Mengen einer starken Base, so resultiert natürlich auch eine höhere Alkaleszenz des Harns, speziell, wenn die stärkere Base leichter resorbierbar ist als die schwächere. Hierauf wurde bei der Zusammensetzung der Salzgemische Rücksicht genommen.

Bei einer Überschlagsberechnung zeigt sich, dass beide Grundkosten einen starken Säureüberschuss ergeben, der in geeigneter Weise durch Zufuhr von Basenüberschuss teilweise kompensiert werden muss.

Reis gibt nach Sherman (1932) ein Übergewicht an Säureradikalen, entsprechend 9 Milliäquivalenten pro 100 g (9 ccm 1 n Säure). Für Kasein habe ich entsprechende Angaben nicht finden können, auch nicht über dessen K-, Na- und Cl-Gehalt, man kann jedoch berechnen, dass es einen bedeutend grösseren Säureüberschuss gibt als Reis (S-Gehalt). Durch Zusatz von variierenden Mengen an Basenüberschuss zu den Salzgemischen, sowie Verfolgen des Harn-pH der Tiere unter der entsprechenden Kostform sind wir zu der endgültigen Zusammensetzung der verwendeten Salzgemische gekommen. (Beachte doch, was oben über die Trägheit der Einstellung gesagt ist.)

Nach Mineralanalysen sind Reismehl und Kaseinsorten mit möglichst niedrigem Ca- und Mg-Gehalt ausgewählt worden, weshalb die Variationen im Salzgemisch für den Mineralgehalt der Kost in bezug auf diese Stoffe im grossen ganzen bestimmend sind.

Es wurden grosse Posten Kasein und Reismehl eingekauft. Auf diese Weise sind alle Tiergruppen mit Grundkost II, sowie Gruppe I A und der grösste Teil der Gruppe III A mit Kasein und Reismehl von ein und demselben Posten verfüttert worden.

6. Prüfung der "Normalkost", Serie IV, Gruppe 211.

Es hat sich herausgestellt, dass die weiter oben besprochene »freie Kost» im vorliegenden Falle als Normalkost ungeeignet war, einerseits wegen der Beschaffenheit der enthaltenen Ingredientien, speziell die ungleiche Beschaffenheit der Milch, andrerseits, da es bei den Stoffwechselanalysen schwierig war, Verunreinigungen von Faeces oder Harn mit Futter zu vermeiden. Deshalb habe ich eine der synthetischen Kosten, Nr. 211, ausgearbeitet, in der Absicht, sie vollwertig und als Normalkost geeignet zu gestalten.

Ein Vergleich zwischen den auf freier Kost stehenden Tieren und Tieren, die nach einem Alter von 90 Tagen eine gewöhnliche Versuchsperiode lang, also 90 Tage, mit der genannten Kost gefüttert wurden, fällt eher zum Vorteil der 211-Tiere aus. Um die Vollwertigkeit der Kost zu prüfen, sind Fütterungsversuche damit angestellt worden.

Die Muttertiere wurden einen Monat vor Geburt der ersten Generation auf die betreffende Kost gesetzt. Danach ist ausschliesslich diese Kost und Leitungswasser zur Auffütterung verwendet worden. Die weiblichen Tiere der ersten Generation sind von männlichen Tieren eines anderen Wurfes der gleichen Generation gedeckt worden u. s. w. Bei der ersten Generation geschah die Paarung leider schon in einem Alter von weniger als drei Monaten. Ausserdem wurden 9—10 Junge in den Würfen belassen. Dieses bedeutete eine starke Beanspruchung der Muttertiere, ganz besonders während der Laktationszeit und hatte ausserdem einen anfangs etwas schwachen Nachwuchs in der zweiten Generation zur Folge. In der Annahme, dass der Eiweissgehalt der Kost für die Milchproduktion und einen guten Nachwuchs ein wenig zu niedrig sein könnte, wurde der Kaseingehalt von 15 auf 20 % erhöht. Die Muttertiere erholten sich daraufhin rasch und nachdem die Jungen selbst zu fressen angefangen hatten, wuchsen sie im normalen Tempo. Seit der Zeit bekamen tragende und säugende Tiere, sowie die Jungen nach der Entwöhnung die Kost mit 20 % Kasein (211 B),

Tiere über zwei Monate und die Tiere in den Steinversuchen bekamen Kost 211 A mit 15 % Kasein.

Das Gewicht der Tiere der drei Generationen im verschiedenen Alter zeigt Abb. 11. In jeder Generation wurden zwei Würfe verfolgt. Das abgetragene Gewicht representiert das mittlere Gewicht.

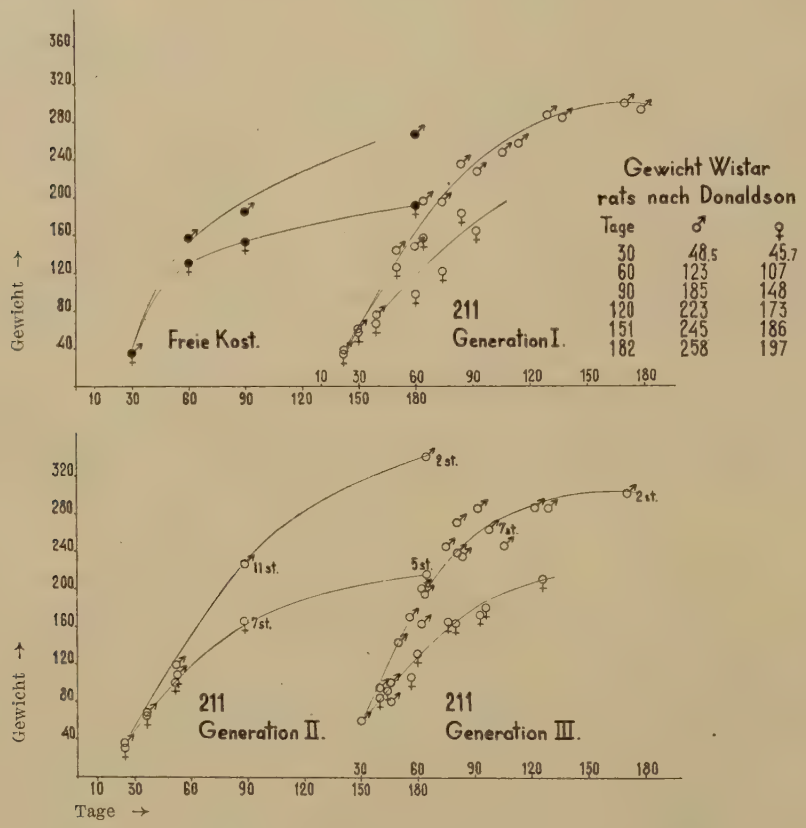


Abb. 11. Fütterungsversuch mit Kostform IV 211 (Normalkost).

Die Tiere in der ersten und zweiten Generation, die bis zum Alter von 6 Monaten verfolgt wurden, zeigten gutes Wachstum und einen guten Gesundheitszustand. In der dritten Generation machte sich indessen ein Mangel in der Kost bemerkbar. Im Alter von ungefähr 15—18 Tagen konnte man an den Tieren Zeichen von Extremitätslähmung beobachten. Nach einem Zusatz von grünem Salat, der zwei Tage lang verfüttert wurde und von dem das Muttertier den grössten Anteil frass, erholten sich die überlebenden Jungen in einigen Tagen und entwickelten sich zu guten und kräftigen Tieren.

Evans und Burr (1928) haben bei der Aufzucht von Ratten mit synthetischer Kost eine plötzlich einsetzende spastische Lähmung beobachtet, von der sonst gesunde und kräftige Tiere 1—2 Tage vor der Entwöhnung betroffen wurden. Setzten sie der Kost 15 % Weizenkeimlinge zu oder gaben den Jungen 1—5 Tropfen Weizenkeimöl, traten keine Lähmungserscheinungen auf. Die gleiche Schutzwirkung hatte Salat. Durch Reinigung des Weizenkeimöls erwiesen sie, dass der Schutzeffekt durch die E-Vitaminfraktion erreicht wurde. Höchst wahrscheinlich ist die in meinen Versuchen beobachtete Lähmung von derselben Natur, obgleich Evans und Burr, im Gegensatz zu mir, oft keine therapeutische Wirkung durch Salat feststellen konnten.

Obwohl also die Kost 211 auf die Dauer den Anforderungen nicht genügt, kann sie doch für die Versuchszeit von drei Monaten als vollwertig betrachtet werden, besonders wenn die Tiere vorher auf freier Kost gestanden haben. Wie aus den Versuchen hervorgeht, ist bei keinem Tier mit dieser Kost Steinbildung beobachtet worden. Auch war bei keinem Tier, das mit dieser Kost bis zum Alter von sechs Monaten gefüttert wurde, eine Störung im Calciumumsatz zu konstatieren. Tiere mit Mineralumsatzstörungen infolge anderer Kost bekamen nach Verfütterung von Kost 211 wieder normalen Umsatz.

7. Oxalsäurezufuhr.

In den Kostserien mit Oxalsäurebeimischung ist die Oxalsäure in Wasserlösung als Ammoniumsalz gegeben worden. Jeden Tag wurde eine abgemessene Menge der Lösung den betreffenden Tieren in einer kleinen Menge ihrer Nahrung gegeben, erst nachdem dieser Teil vollkommen verzehrt war, bekamen die Tiere den Rest der Tagesration.

C. Röntgenphotographie als Kontrolle für die Steinbildung und deren Entwicklungsdauer.

Anfangs wurden die Tiere röntgenuntersucht, bevor sie in die Versuche eingesetzt wurden (ca. 150 Tiere der Serien II—III). In keinem der Fälle konnten Steine konstatiert werden. Später ist diese Voruntersuchung unterblieben. Weiter wurden einige Tiere jeden zehnten Tag röntgenphotographiert, um zu kontrollieren, wie schnell die Steine gebildet werden können. Am schnellsten konnte die Steinbildung bei azidogener Kost beobachtet werden (Gruppe III B_1), wo in vereinzelten Fällen röntgenologisch schon nach drei Wochen Steine nachgewiesen werden konnten. An Tieren der Gruppe II C konnten erst nach 6 Wochen Steine konstatiert werden.

Die Tiere waren während der Röntgenuntersuchung in Äthernarkose. Nach dem Einschläfern wurden sie mit gut gestreckten Beinen in Rückenlage über der Platte festgebunden und diese exponiert. Die Zeit vom Augenblick des Einschlafens bis zum Erwachen betrug 4—6 Minuten. Um einer Luftweginfektion vorzubeugen, wurden die Tiere an einem warmen Ort gehalten, bis die Narkose vollkommen abgeklungen war.

D. Resultate der Fütterungsversuche.

1. Versuche mit Grundkost I. Serie I—III.

Wie aus den Versuchen in Serie I hervorgeht, ist ein hinreichender Magnesiumgehalt in der Nahrung von grösster Wichtigkeit, wenn es gilt, die Entstehung von Calciumoxalatsteinen zu verhindern.

TABELLE 4.

Resultat der Fütterungsversuche.

Serie I, II, III. Grundkost I. Relativ vitaminarm.

Tran 4—5,4 mg/Tier und Tag, kein Zuschuss von C- u. E-Vitamin. Calcium: 5,3 mg/g und P: 10 mg/g lufttrockene Nahrung.

Magnesium mg/Gramm	Serie I. Ohne Oxalsäure				Serie II. 38 mg Oxalsäure/ /Tier und Tag				Serie III. Azidogen. Gut die Hälfte des Ca im Salzgemisch als $CaCl_2$				Bemerkungen
	Anzahl Tiere		Steinfrequenz %		Anzahl Tiere		Steinfrequenz %		Anzahl Tiere		Steinfrequenz %		
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
A. 2.4	36	—	0	—	—	—	—	—	28	35	68 ± 8.8	9 ± 4.8	mit Oxalsäure
B_1 1.0	40	—	15 ± 5.6	—	46	42	35 ± 7.0	17 ± 5.8	52	50	71 ± 6.3	40 ± 6.9	mit Oxalsäure
B_2 1.0	—	—	—	—	—	—	—	—	42	—	43 ± 7.6	—	ohne Oxalsäure
C. 0.40	40	—	63 ± 7.6	—	56	48	75 ± 5.8	67 ± 6.8					
Harn-pH			5.8—6.2				5.8—6.2				5.5—5.8		
D. 0.40		30	—	53 ± 9.1									
Harn-pH		6.6	—	—									

In einer Serie von 12 Tieren (6 ♂, 6 ♀) wurde das Magnesiumsulfat aus dem Salzgemisch ausgeschlossen und nicht durch Natriumsulfat ersetzt. Von diesen Tieren bildeten 3 ♂ und 4 ♀ Steine. Es ist also das Magnesiumdefizit an sich als ein Moment für die Steinbildung verantwortlich zu machen und nicht die erhöhte Natriumzufuhr.

In Serie I wurde keine Oxalsäure verabfolgt. Da die Grundkost als solche keine Oxalsäure enthält, muss die ausgeschiedene Oxalsäure endogenen Ursprungs sein oder im Darmkanal gebildet und von da resorbiert werden. (Die Entstehung der endogenen Oxalsäure im Organismus ist noch nicht klargestellt, und ich werde in der vorliegenden Arbeit nicht näher auf die Frage über die Entstehung der endogenen Oxalsäure oder auf die Fähigkeit bezw. Unfähigkeit des Körpers, zugeführte Oxalsäure abzubauen, eingehen.)

Serie II. Zufuhr von Oxalsäure erhöht die Steinbildungsfrequenz, kann jedoch — wie aus Serie I hervorgeht — für die Steinbildungstendenz nicht als bestimmend angesehen werden. Diese steigt, wie auch in Serie I, bei allzu niedriger Mg-Zufuhr.

Serie III. Eine Ansäuerung der Kost mit $CaCl_2$ begünstigt weiterhin die Steinbildung. Auch hohe Mg-Gaben schützen hier nicht vor Steinbildung, wenigstens nicht bei den männlichen Tieren, während bei den weiblichen Tieren eine gewisse Schutzwirkung zu beobachten ist. Die Ursache zu dieser Geschlechtsdifferenz in der Steinfrequenz wird in Kap. IV (Seite 74) diskutiert.

Für Serie I ist die Differenz signifikativ, einerseits zwischen den Gruppen A und B untereinander, andrerseits zwischen diesen Gruppen und C und D (48 % ± ± 9.5 %, bzw. 38 % ± 10.7 %). In Serie II zeigt die Steinfrequenz eine signifi-

kative Differenz zwischen den Gruppen B und C (40 % ± 9.1 %), sowie auch zwischen den weiblichen und männlichen Tieren in Gruppe II B (18 % ± 9.1 %). Dieselbe günstige Stellung nehmen die weiblichen Tiere in Gruppe III A und B ein. Eine Senkung der Magnesium-Zufuhr auf 0.4 mg pro g bewirkt dagegen eine Steinbildung von gleicher Frequenz bei Männchen und Weibchen. (Vergl. I C und D, sowie Gruppe II C.)

2. Versuche mit Grundkost II. Serie IV.

TABELLE 5.

Resultat der Fütterungsversuche.

Serie IV. Grundkost II. Vitaminreich.

45—60 mg Tran/Tier und Tag + C-Vit. + E-Vit. P: 8,2 mg/g lufttrockene Nahrung.

Kost		Calcium mg/g	Magnesium mg/g	Anzahl Tiere		Steinfrequenz %		Harn-pH
				♂	♀	♂	♀	
»Normal»	211	6.49	2.74	46	—	0	—	6.20
Mg-arm	212	6.52	0.44	36	—	53 ± 8.3	—	6.70
Ca-arm	213	4.00	2.67	39	—	26 ± 7.0	—	6.90
Arm an starken Basen, Ca u. Mg wie in 211	215	6.46	2.75	37	—	27 ± 7.3	—	5.70
Mg-arm, azidogen	218	6.52	0.44	37	—	30 ± 7.5	—	5.60
Ca-arm, azidogen	219	4.00	2.67	18	21	17 ± 8.8	5 ± 4.8	5.80
Ca- und Mg-arm	220	4.00	0.44	—	38	—	13 ± 5.5	6.20

Wie die Resultate zeigen, führte Mangel an sowohl Magnesium als auch Calcium auch bei reichlicher Vitaminzufuhr zu Steinbildung. Die Steine waren jedoch bei diesen letzteren Gruppen bedeutend kleiner als diejenigen der Tiere mit Grundkost I. Die Ursache hierfür ergibt sich aus den Analysenresultaten in Kap. IV und V, nämlich eine Störung im Calciumumsatz, begleitet von hoher Ca-Ausscheidung in allen Serien mit Grundkost I. Eine solche Störung ist auch in einem Teil der Gruppen mit Grundkost II zu konstatieren, jedoch erreicht die Harncalciumausscheidung bei der letzteren vitaminreichen Kostform während der Versuchszeit nicht die gleichen hohen Werte, wie bei der ersteren vitaminarmen.

In Serie IV kommt eine signifikative Differenz in der Steinbildung zwischen der Normalkost (211) einerseits und den übrigen Kostformen andrerseits zum Ausdruck. Der nicht gedeckte erhöhte Calciumbedarf, wie es bei Mangel an starken Basen der Fall ist, führt also hier auch bei hoher Vitaminzufuhr zu Steinbildung. Ein Vergleich zwischen der Steinfrequenz bei den Serien 212 und 218 (23 % ± 11.2 %) fällt jedoch zu Gunsten der sauren Kost aus. Wahrscheinlich bildet die bessere

Mineralresorption bei saurer Kost in gewisser Weise ein Gegengewicht gegen den erhöhten Calciumbedarf, den der hohe Säuregrad mit sich führt. Zwischen den Serien 213 und 219 (mit demselben niedrigen Ca-Gehalt, jedoch von verschiedener Azidität) ist die Differenz nicht signifikativ.

Etwas befremdend wirkt die niedrige Steinfrequenz bei Gruppe IV: 220. Wohl sind in diesem Versuch nur Weibchen verwendet worden, bei Magnesiummangel waren diese indessen bei Grundkost I in eben so hohem Grade für Steine ausgesetzt wie die Männchen. Watchorn hat früher bei ihren Versuchen (siehe Einleitung) beobachtet, dass bei einer ausbalancierten Zufuhr von Calcium und Magnesium die Gefahr für Steinentstehung geringer ist als bei exzessiver Zufuhr von nur einem der beiden Stoffe. Möglicherweise ist der Resorptionsmechanismus dieser beiden Stoffe der gleiche, und es ist denkbar, dass beispielsweise bei exzessiver Zufuhr von Magnesium dieses das Calcium verdrängt und umgekehrt.

Die grösse der Steine variierte zwischen Hanfsamengrösse und kaum mit blossem Auge sichtbaren Steinen. Der grösste beobachtete Stein wog 20 mg. (Gesamtgewicht der Steine von einer Blase: 80 mg).

E. **Die Steinanalyse.**

Steine von hinreichender Grösse wurden qualitativ analysiert. Ein Stein bis herunter zu $^1/_4$ eines gewöhnlichen Stecknadelkopfes reichte für Oxalsäure-, Calcium- und Phosphoranalyse. Wo es die Menge des Steinmateriales zuliess, wurde auch auf NH_3 geprüft. Der Stein wurde genau betrachtet — scharfkantige Kristalle deuten auf Calciumoxalat hin — und im Achátmörser pulvrisiert. Das Pulver wurde äusserst vorsichtig auf einem Platinblech über einer Mikroflamme erhitzt und die Art der Verbrennung beobachtet, da reines Calciumoxalat auf eine für dieses Salz charakteristische Weise verglimmt. Nach dem Erkalten wurde der Rückstand mit einem Tropfen 10 %-iger Essigsäure versetzt und die CO_2-Entwicklung unter dem Mikroskop beobachtet. (Die Prüfung auf Carbonat vor der Verbrennung ist bei Steinen aus der Serie IV ausgeführt, was in den vorliegenden Versuchen jedoch vernachlässigt werden kann, da ja die Steinbildung in saurem Harn geschah, und in solchem ist Carbonatsteinbildung ausgeschlossen.) Die essigsaure Lösung wurde daraufhin in ein sehr kleines Reagenzglas übergeführt, durch Zusatz von Ammoniumoxalat auf Ca^{++} geprüft, danach salpetersaures Molybdänreagenz zugesetzt und auf P geprüft. Die Calciumreaktion ist von diesen am schwersten zu beurteilen. Bei positivem Ausfall der Oxalsäurereaktion und negativem der P-Reaktion wurde der Stein als Caox-Stein betrachtet auch wenn die Ca-Reaktion nicht positiv war. Die Analysenresultate sind in Tabelle 6 wiedergegeben.

Über Mikrolithiasis siehe unter H. (Seite 58.)

TABELLE 6.

Analyse der Steine, sowie das Vorkommen von Nieren- und Blasensteinen.

Serie	Gruppe	Steinfrequenz: Totale Anzahl Tiere	Steinfrequenz: Tiere mit Steinen	Analysen: Caox.	Ox.-Phosph.	Phosph.	Infiz. Steine	Für Analyse nicht ausreichend	Anzahl Tiere mit: Nierensteinen	Blasensteinen	Nieren- und Blasensteinen	Mikrolithen gleichzeitig mit oder ohne Nierensteine	Harn-pH	Bemerkungen
I	A ♂	36	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5.8-6.2	
	B ♂	40	6	3	—	—	—	3	6	—	—	—		
	C ♂	40	25	18	2	—	1	4	18	15	8	4		1 Hydronephrose
	D ♀	30	16	2	1	—	—	13	5	—	—	14	6.6	Starke Nierensklerose in 13 Fällen
II	B ♂	46	16	10	1	—	1	4	11	7	4	3	5.8 6.2	
	B ♀	42	7	7	—	—	—	—	7	—	—	—		
	C ♂	56	42	22	1	—	2	17	37	8	7	13		+ 2 Fälle von Uretersteinen (Caox) gleichzeitig mit Nierensteinen.
	C ♀	48	32	12	9	—	—	11	28	—	—	8	5.8	
III	A ♂	28	19	13	1	1	—	4	15	9	7	1		In den meisten Fällen Nierensklerose
	A ♀	35	3	—	—	—	—	3	3	—	—	—	5.8	
	B_1 ♂	52	37	18	5	—	2	12	26	23	13	5		
	B_1 ♀	50	20	12	2	—	—	6	16	2	—	6	5.5	
	B_2 ♂	42	18	3	7	—	5	3	7	13	5	5		
	C ♂	9	7	6	1	—	—	—	5	4	2	1		
	C ♀	7	2	2	—	—	—	—	2	—	—	1		
IV		♂												
»Normal»	211	46	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6.20	
Mg-arm	212	36	19	9	5	—	—	5	18	4	4	1	6.70	
Ca-arm	213	39	10	5	—	—	—	5	10	—	—	—	6.90	
Azidogen, Ca + Mg-reich	215	37	10	4	1	—	—	4	8	—	—	2	5.70	+ 1 Harnsäure-Blasenstein
Mg-arm, azidogen	218	37	11	4	3	—	1	3	7	5	1	—	5.60	
Ca-arm, azidogen	219	18 ♂ 21 ♀	3 ♂ + 1 ♀	—	—	—	—	4	4	—	—	—	5.80	
Ca + Mg-arm	220	38 ♀	5 ♀	1	—	—	—	4	4	—	—	1	6.20	

Steine sind also in 309 Fällen konstatiert worden. Nach ihrer Zusammensetzung sind diese folgendermassen einzuteilen:

Calciumoxalat	151	Fälle
Oxalatphosphat	39	»
Ammoniummagnesiumphosphat (Infektionssteine)	12	»
Erdalkaliphosphat	1	Fall
Harnsäure	1	»
Für die Analyse nicht ausreichend, sowie Mikrolithen	105	Fälle
	309	Fälle

Makroskopisch sichtbare Zeichen für Infektion sind nur in einer geringen Anzahl der Fälle beobachtet worden und im Zusammenhang mit Steinen, die bei der Analyse NH_4MgPO_4 enthielten.

Nach ihrer Lokalisation verteilen sich die Steine folgendermassen:

Nierensteine	237	Fälle
Blasensteine	90	»
Blasen- + Nierensteine	51	»
Mikrolithen mit oder ohne makroskopische Nierensteine	65	»
Uretersteine, gleichzeitig mit Nierensteinen	2	»

Sämtliche Blasensteine sind bei männlichen Tieren gefunden worden, die beiden Uretersteine an weiblichen.

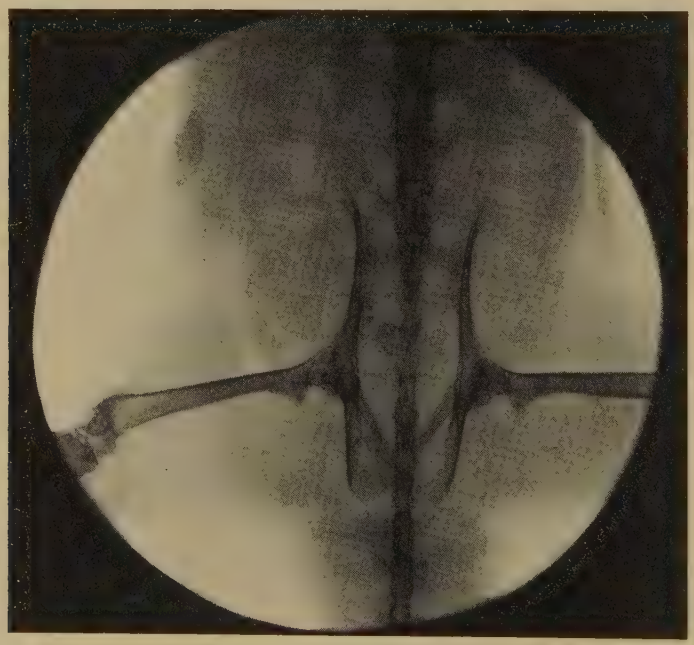


Abb. 12. Blasensteine aus Calciumoxalat. Röntgenphotogramm.

F. Primäre oder sekundäre Steine.

Wie sich aus Tabelle 6 ergibt, war bei 204 von 309 Steinfällen das Material für die Analyse ausreichend. Von diesen analysierten Steinen waren nur 12 Infektionssteine. Die Erfahrung aus der humanen Pathologie hat gelehrt, dass man Oxalatsteine vor allem in nicht infizierten Fällen erwarten kann. (Vergleiche im übrigen die Infektionsfrequenz und Steinfrequenz in Higgins Versuchen, siehe S. 11). Es erschien mir immerhin geeignet in einer Serie von Tieren, bei denen man Steinbildung erwarten konnte, die Sterilität ihres Nieren- und Blasenharns zu untersuchen.

26 Tiere aus den Gruppen II C und III B_1 wurden so bald wie möglich nach dem Töten steril geöffnet, und aus der Blase und dem linken Nierenbecken mit der Pasteurpipette Harn entnommen und in sterile Bouillon übergeführt. Nach zwei Tagen bei 37° C wurden die Proben auf ihr Bakterienwachstum hin kontrolliert.

Die 8 ersten Tiere wurden am ersten Tage präpariert. Wie es sich später zeigte, muss das häufige Vorkommen von Bakterien bei 4 von 8 Tieren mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit einer fehlerhaften Methodik zugeschrieben werden. Der Operationsraum war nach vorhergehender Operation an Vögeln schlecht gereinigt worden, und in der Luft befanden sich herumschwebende Daunen. Sobald wir

Nr.	Bakterienwachstum im Harn von		Steine		
	Blase	Niere	Blase	Niere	
				rechts	links
52	+		—	—	—
53	—		—	—	—
54	—	—		—	—
55	—	+		+	—
56		—	—	—	+
57	—	—	—	+	—
58	—	+	—	—	—
59	+			+	Mikrol.
60	—	—		Mikrolithen	
61	—	—		—	—
63	—	—	—	—	—
64	—	—	+	—	—
65	+	—	+	—	+
66	—		—	—	Mikrol.
67		—	+	+	+
68			—	—	—
69	—	—	+	+	+
70	—	—	—	—	+
71	—	—	—	+	+
72	+	—	—		—
73	—			—	—
74	—		—	—	—
75	—	—	—	—	—
76	—	—	+		—
77	—	—	+	+	—
78	—	—	—		—

darauf aufmerksam geworden waren und den Raum ordentlich gereinigt und vor jeder Obduktion den Boden gut befeuchtet hatten bekamen wir nur in zwei Proben

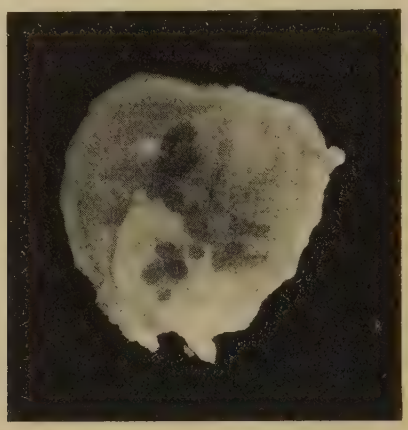


Abb. 13. Blase von demselben Tier wie Bild 12. Blase geöffnet.

der übrigen 18 Tiere Bakterienwachstum. Nur in einem Falle finden wir sowohl Steine als auch Bakterien an derselben Stelle, nämlich bei Tier 65. Der Stein bestand hier aus reinem Caox. Einige der grössten und schönsten Steine, die ich

Abb. 14. Gruppe III B_1. Niere: Calciumoxalat als Papillenkonkrement. 3/1.

überhaupt gefunden habe, stammten von den Tieren Nr. 64 und 69, und befanden sich in sterilem Harn. Sie sind in Abb. 17 und 18 wiedergegeben.

Auf Grund der Analysenresultate (siehe Tab. 6) und der oben angegebenen Versuche über die Sterilität des Harns, möchte ich deshalb den Schluss ziehen, dass die meisten Steine in den vorliegenden Versuchen primär gebildet worden sind, d. h. ohne vorherige Infektion.

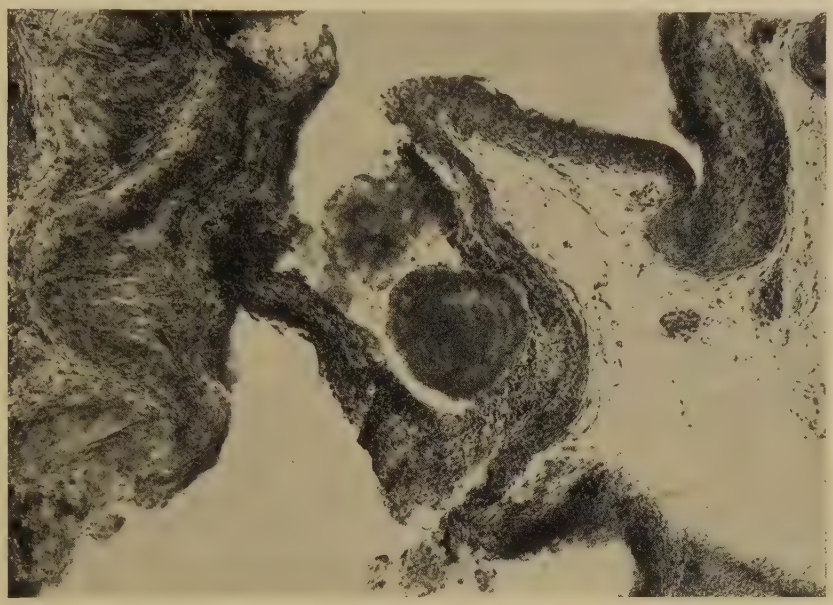


Abb. 15. Caox-Steine in einem Blasendivertikel. 92/1.

G. Histologische Untersuchung der Nieren. Gewicht der Tiere nach Abschluss des Versuches.

Die Nieren von den verschiedenen Serien sind histologisch untersucht worden. Von jeder zur Untersuchung kommenden Niere wurden im allgemeinen 9 Schnitte gemacht. Drei von diesen wurden vor der Färbung eine Stunde mit 1 n Essigsäure behandelt, um zwischen Calciumoxalat und Calciumphosphat zu differenzieren. Drei Schnitte wurden mit Haematoxylin, die drei essigsäurebehandelten ebenfalls mit Haematoxylin und drei mit Haematoxylin-Eosin gefärbt. Die Resultate der histologischen Untersuchungen und die Durchschnittsgewichte der Tiere sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

Die histologischen Präparate sind nur auf 1. Calciumniederschläge, 2. Parenchymdestruktion, 3. Rundzelleninfiltration, 4. ev. Hyperämie hin untersucht worden.

Die Differenzierung mit Essigsäure hat im allgemeinen zu negativem Resultat geführt. Die Calciumniederschläge bleiben gewöhnlich durch die Essigsäurebehandlung unbeeinflusst, was darauf hindeutet, dass sie aus Calciumoxalat bestehen.

Die Glomeruli sind mit Ausnahme von vereinzelten Fällen intact.

Die Calciumniederschläge liegen gewöhnlich in den Tubuli, oft an der Mark-Rindengrenze, in einem Teil der Fälle findet man geringe Niederschläge in der Henleschen Schleife und auch recht oft in den Ausführungsgängen der Papille.

Reichliche Calciumausfällungen sind auch makroskopisch zu beobachten. Sie bilden dann häufig einen Rand an der Mark-Rindengrenze oder manchmal weisse Streifen in der Papille.

Im allgemeinen kann man sagen, dass der Grad der Calciumausfällung und Schädigung der Niere mit der Steinfrequenz parallel geht. Etwas befremdend ist der Calciumniederschlagbefund bei dem einen der beiden untersuchten Tiere aus Gruppe I A. Auch bei reichlicher Magnesiumzufuhr und einer nicht azidotischen Kost besteht also bei Vitamindefizit Risiko für Steinbildung.

Sowohl der Umfang der Calciumniederschläge als auch der Grad der Nierenschädigung ist bedeutend grösser unter der vitaminarmen Kost als bei reichlicher Vitaminzufuhr.

Im Gewicht der Tiere sind keine grösseren Unterschiede beim Vergleich der verschiedenen Serien und Gruppen zu verzeichnen. Nur in einzelnen Fällen ist im Zusammenhang mit Steinbildung Gewichtsverlust beobachtet worden.

H. **Mikrolithiasis.**

In einem Teil der Fälle findet man bei der Sektion die Nieren von Calciumniederschlägen durchsetzt. Bei der histologischen Untersuchung sieht man, dass die Fällungen zum grössten Teil in den Tubuli contorti liegen und manchmal in dem benachbarten Gewebe Nekrose hervorrufen. Oft findet man die Fällung an der Grenze zwischen Mark und Rinde abgesetzt. In derartigen Fällen von makroskopisch wahrnehmbarem Calciumrand ist der Befund in Tabelle 6 unter der Rubrik Mikrolithen verzeichnet. So weit ich ermitteln konnte, stammt die Benennung von Th. Bauer (siehe Lichtenstern). Lichtenstern (1926) hat 6 Fälle und Ultzmann (1934) einen Fall von Mikrolithiasis beim Menschen beschrieben. Klinisch zeigten diese Patienten eine geringgradige Blutung von den Harnwegen, verbunden mit einseitigen Schmerzen in der Nierengegend. Die Nierenfunktion war nur kaum gestört. Lichtenstern schreibt: »Wenn die Kalkbildung ein Volumen erreicht, welches nicht nur das Kaliber eines Tubulus, sondern mehrere solcher überschreitet, dann pflegt in der Umgegend des Konkrements sich auch eine entzündliche Reaktion einzustellen, mit der Produktion eines Granulationsgewebes, welches einen Wall um das Konkrement herum bilden kann. . . . Nach unserer Erfahrung liegen die beschriebenen Formen von Mikrolithen in der Nieren-Rinde und sind stets mehrere solcher Bildungen vorhanden.»

Die Erscheinungen bei meinen Tieren, die in die Rubrik »Mikrolithiasis» eingereiht wurden, passten vollständig auf die obige Beschreibung. Oft wurden jedoch derartige Ca-Ausfällungen auch in den Ausführungsgängen des Markes beobachtet, was auch Ultzmann in seinem Fall beschreibt. Trotz der gewaltigen Kalkan-

TABELLE 7.

Gewicht der Tiere, sowie histologische Untersuchung der Nieren nach Abschluss des Versuches.

Serie u. Gruppe	♂ Durchschnittliches Gewicht	♂ Variationsbreite	♂ Anzahl Tiere	♀ Durchschnittliches Gewicht	♀ Variationsbreite	♀ Anzahl Tiere	Histologisches Präparat
I A	240	180 290	20	—	—	—	Tier A Ca(+). Hä? R +. Tier B Ca ++, R +
B	247	185 305	27	—	—	—	Nicht ausgeführt.
C	—	—	—	—	—	—	4 Tiere. 2 Ca +++. Parenchymdegen., R ++; 2 Ca ++.
D	—	—	—	197	145—240	30	Nicht ausgeführt.
II B	259	203 330	43	192	160—235	42	27 Tiere. 5 Ca : O; 6 Ca (+); 7 Ca +; 7 Ca ++; 2 Ca +++. Parenchym im allgemeinen degeneriert. In 1 Falle ist die Ca-Fällung essigsäurelöslich.
C	265	205 – 327	42	185	132 235	29	18 Tiere. 1 Ca : O; 1 Ca (+); 7 Ca +; 4 Ca ++; 5 Ca +++. Parenchym im allgemeinen degeneriert. In 2 Fällen ist die Ca-Fällung teilweise essigsäurelöslich.
III A	238	190—300	22	180	145—225	34	4 Tiere. Nr 1. Ca +, Hä +. Nr 2 Ca +, Hä ++. Nr 3 Ca : O. Nr 4 Ca : O.
B_1	252	150—340	29	191	145—245	50	31 Tiere. 11 Ca : O; 3 Ca : (+); 8 Ca : +; 7 Ca ++; 2 Ca +++. Parenchym im allgemeinen degeneriert, in 6 Fällen starke degeneration.
B_2	287	215 335	20	—	—	—	4 Tiere. 2 Ca +; 1 Ca ++, R +; 1 Ca +++, Hä +, Parenchymdegen.
C	Mg-arm + azidogen ernährt. Oxals.			—	—	—	9 Tiere. 3 Ca +; 4 Ca ++; 2 Ca +++; Parenchym mehr oder weniger stark destruiert.
IV 211	256	190—325	23	—	—	—	4 Tiere. 3 Ca : O; 1 Ca(+); Parenchym normal in 3 Fällen. 1 R (+).
212	257	190—320	33	—	—	—	3 Tiere. Nr 1 Ca(+), Hä? Nr 2 Ca(+), R +. Nr 3 Ca(+). Im Nierenbecken Ca +—Ca ++.
213	271	210—340	27	—	—	—	2 Tiere. Nr 1 Ca : O, R(+). Nr 2 R ++, sonst o. B.
215	265	195 – 345	38	—	—	—	2 » » 1 normal. Nr 2 Ca(+).
218	285	260—350	37	—	—	—	1 Tier Ca(+).
219	282	215—340	18	188	145—240	17	1 » Ca +.
220	—	—	—	208	160—310	35	1 » Ca ++.

Hä = Hyperämie. R = Rundzelleninfiltrat. Ca = Calciumfällung. (+) spärlich, + mässig, ++ reichlich, +++ sehr reichlich.

sammlungen ist die Nierenfunktion kaum gestört. An einem Tier, mit den grössten röntgenologisch feststellbaren Calciumausfällungen, die wir finden konnten, ist dank des freundlichen Entgegenkommens von Dozent Dr. Erik Moberg eine eingehende Prüfung der Nierenfunktion vorgenommen worden. Bei den Belastungsproben mit Wasser, bezw. Kochsalz und Harnstoff konnte kaum eine Einschränkung der normalen maximalen Funktion festgestellt werden. Im Zusammenhang mit einer makroskopisch feststellbaren Mikrolithiasis (»Calciumrand» an der Mark-Rindengrenze) habe ich indessen so gut wie immer eine mehr

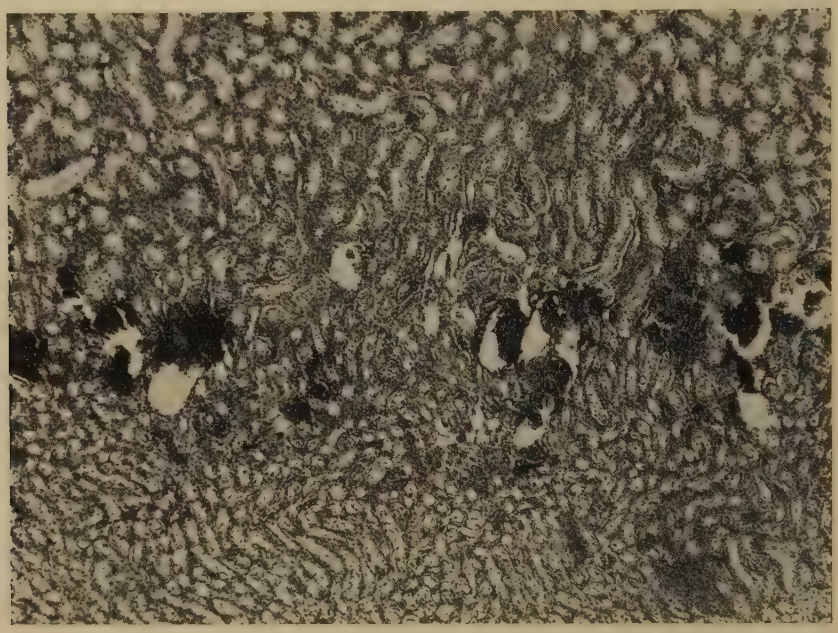


Abb. 16. Histologisches Bild eines vorgeschrittenen Falles von Mikrolithiasis. 55/1.

oder weniger ausgesprochene Sklerosierung des Nierenparenchyms beobachten können, während ich oft Nierensteine gefunden habe, ohne gleichzeitig makroskopisch eine Nierenschädigung wahrnehmen zu können. Dieses deutet darauf hin, dass ein höherer Grad von Mikrolithiasis eine ernstere Schädigung des Nierenparenchyms mit sich führt als ein makroskopisch festzustellender Stein, vorausgesetzt, dass letzterer keine Blockade oder hochgradige Druckschädigung hervorruft.

Zusammenfassung Kap. II.

Durch magnesiumarme Kost sind an Ratten Harnsteine hervorgerufen worden, sowohl bei niedriger als auch reichlicher Zufuhr von Vitamin A und D. Von 204 analysierten Steinen erwiesen sich 151 als reine Calciumoxalatsteine, 39 als Oxalat-Phosphatsteine, d. h. also das Calciumoxalat ist bei diesen Steinen zu 93 % ganz

oder teilweise als Steinbildner anzusprechen. Infektionen und Infektionssteine waren selten.

Die Nierensteinfrequenz war $2\,^1/_2$ Mal so hoch wie die der Blasensteine. Die letzteren wurden ausschliesslich bei den männlichen Tieren angetroffen. Ausser Steinen ist häufig eine Calciumausfällung in den Nierenkanälchen beobachtet wor-

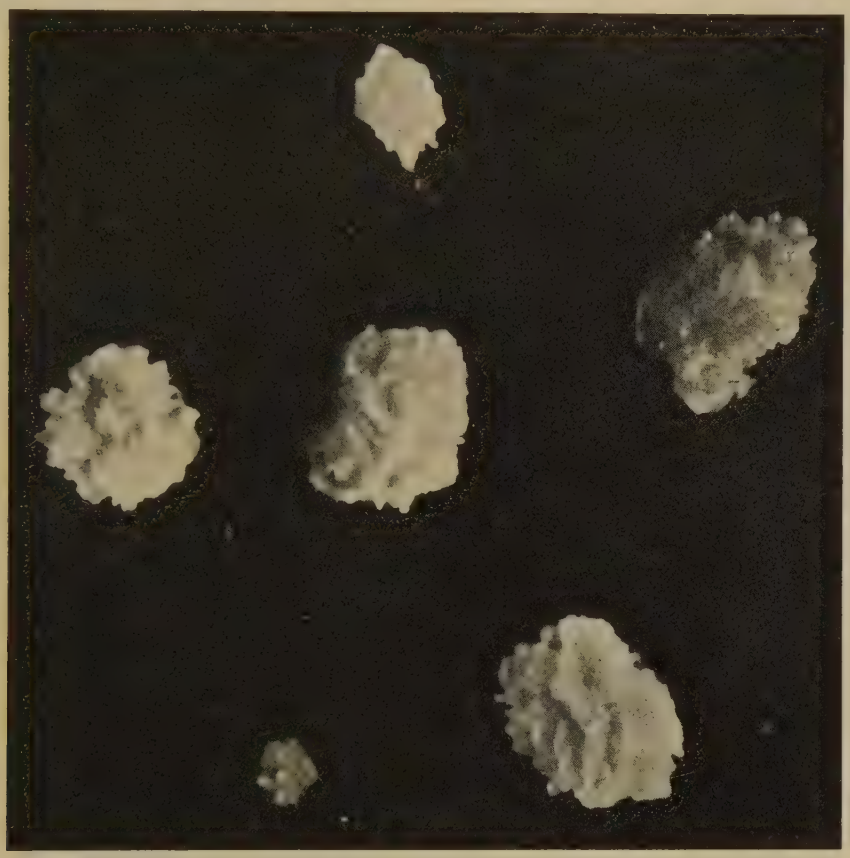


Abb. 17. Calciumoxalatsteine in sterilem Harn gefunden. 12/1.

den. Unter vitaminarmer Kost waren die Steine grösser und die Niederschläge in den Nierenkanälchen reichlicher als unter vitaminreicher Kost. Bei vitaminreicher Kost mit 0.65 % Calcium, 0.27 % Magnesium und 0.82 % Phosphor, die ein Harn-pH von 6.2 ergab, wurden keine Steine beobachtet. Erhöhte man die Azidität der Kost unter Beibehaltung des Ca-, Mg-, P- und Vitamingehaltes, traten in 27 % Steine auf. Bei Herabsetzung des Calcium- oder Magnesiumgehaltes oder beider wurde Steinbildung bei einem Harn-pH von sowohl 6.8—7.0, 5.6—5.8 wie bei 6.2 erhalten. Doch war die Steinbildungsfrequenz geringer bei der saureren Kost als bei einer Kost, die eine neutrale Harnreaktion ergab. Zufuhr

von Oxalsäure begünstigte die Steinbildung, war jedoch für die Steinbildungstendenz nicht bestimmend.

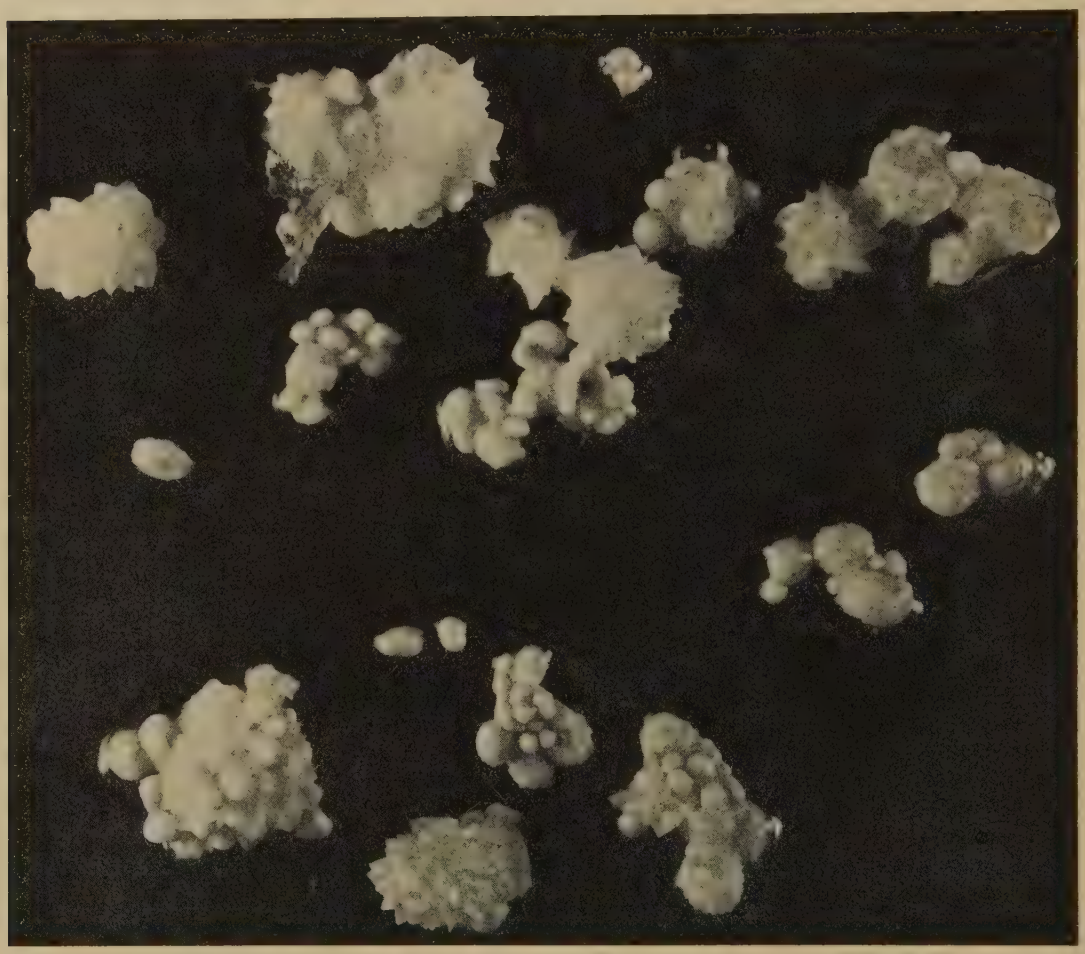


Abb. 18. Mischsteine in sterilem Harn gefunden. Kristallkonkremente: Reines Calciumoxalat. Die kleinen kugelförmigen Steine: Caox + reichlich Erdalkaliphosphat. 12/1.

Calciumoxalatsteine wurden auch bei oxalsäurefreier Kost gebildet und das in höherem Grade je niedriger der Gehalt der Kost an Magnesium war. Bei gleichzeitiger Zufuhr von reichlich Magnesium + Oxalsäure wurde eine hohe Steinfrequenz bei vitaminarmer Kost gefunden.

KAP. III.

Angewandte Methodik bei der Untersuchung von Futter, Harn und Faeces.

A. Versuchsanordnung.

Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfigen gehalten. Sie bekamen täglich frisch bereitetes Futter mit oder ohne Oxalsäurezusatz (siehe hierüber Seite 49). (Die trockene Kost wurde auf $^1/_2$ g Genauigkeit für drei Tagesrationen abgewogen. $^1/_3$ davon wurde mit Wasser zu teigartiger Konsistenz verrührt und als Tagesportion verfüttert.) Eventuell zurückgebliebene Nahrung wurde getrocknet, gewogen und von der verfütterten abgerechnet. Der Fehler, der durch das Abrechnen des vollkommen getrockneten Rückstandes von der vorher lufttrocken gewogenen Menge entsteht, kann vernachlässigt werden, da der Rückstand selten mehr als einige Gramm betrug. Ausser der Kost wurde Leitungswasser ad libitum gegeben. Die für die Nahrung und zum Trinken verbrauchte Wassermenge überstieg nicht 25 ccm pro Tag und Tier. Die Ca- und Mg-Analysen im Wasser haben im Durchschnitt auf 1 Liter folgende Werte ergeben:

Ca	36.4 mg
Mg	4.4 mg

und zeigen, dass man bei der Berechnung des Mineralumsatzes diesen Mineralgehalt des Wassers nicht zu berücksichtigen braucht.

Ebenso zeigte die Analyse der Holzspäne, dass deren Mineralgehalt versäumt werden kann.

Harn und Faeces wurden von drei Tagen gesammelt. Das Sammelgefäss für den Harn enthielt einige Tropfen Toluol, um bakterielle Zersetzung zu verhindern. Die Harnmenge wurde notiert (Genauigkeit $^1/_2$ ccm) und durch grobe Faltenfilter von Haaren und Epithel filtriert. Bei Trübung durch ausgefallene Salze, die in seltenen Fällen vorkam, wurde der Harn vor der Filtration angesäuert. Das Harnfiltrat wurde für die gewünschten Analysen benutzt. Im allgemeinen sind Analysen auf Ca, Mg, P, NH_3 und die Bestimmung des pH ausgeführt worden. (War eine Ansäuerung notwendig, so wurde die pH-Bestimmung natürlich vorher gemacht.) In einem Teil der Fälle wurde die Oxalsäureausscheidung bestimmt, sowie der Schutzkolloideffekt des Harns.

Die gesammelten Fäkalien wurden auf feuchtem Wege verascht und auf Ca, Mg und P analysiert (über die Verbrennung siehe die Bearbeitung von Arons Calciummethode vom Verf., 1936).

B. Methoden zur Analyse.

1. Calcium.

Nach einer Bearbeitung von Hans Arons Methode (Fällung von Ca als Sulfat in stark schwefelsaurer Lösung mit Alkohol, Glühen und Wägen des Sulfates) habe ich diese anwendbar befunden, bei

1. Abwesenheit von SiO_2 im Analysenmaterial.
2. Einhaltung der von mir angegebenen Proportionen zwischen Schwefelsäure, Wasser und Alkohol bei der Fällung,
3. sorgfältigem Waschen der Fällung.
4. Verbrennung von kleinen Harnmengen, so dass die Lösung nach der Verbrennung keine allzu hohen Na- und K-Mengen enthält.

1) Stehen die Tiere auf einer Kost mit reinstem Kasein und Reismehl, so kann man annehmen, dass die Zufuhr und Ausscheidung von SiO_2 minimal ist. Dieses hat sich auch tatsächlich erwiesen. Der SiO_2-Gehalt wurde im Harn von rund 20 Tieren untersucht. Bei einem einzelnen Falle fanden wir 0.22 mg SiO_2 in einer Harnmenge von 5 ccm, sonst variierte die Menge zwischen 0 und 0.06 mg, d. h. also Spuren, die nicht zu berücksichtigen sind.

Weiterhin wurde der SiO_2-Gehalt (nach Treadwell 1923) in zehn Faecesproben von verschiedenen Tieren untersucht.

TABELLE 8.

SiO_2-Gehalt in den Fäkalien.

mg $CaSO_4$ (+ SiO_2)	mg SiO_2	% SiO_2 im $CaSO_4$	SiO_2 ausgedrückt als	
			mg Ca	M-Ä Ca
495	4.96	1.	1.46	0.07
713.5	9.52	1.3	2.80	0.14
502.8	6.79	1.4	2.00	0.10
509.3	6.36	1.2	1.87	0.09
700.1	9.71	1.4	2.86	0.14
621.0	9.01	1.5	2.65	0.13
559.2	6.36	1.1	1.87	0.09
422.8	6.02	1.4	1.77	0.09
490.8	7.47	1.5	2.20	0.11
554.3	7.12	1.3	2.10	0.11

Wie erwartet, war die gefundene SiO_2-Menge unbedeutend. Die grösste gefundene Menge betrug 1.5 % der entsprechenden $CaSO_4$-Menge; in Milliäquivalenten Ca ausgedrückt ist die höchst gefundene Menge = 0.14, d. h. von einer Grössenordnung, die vernachlässigt werden kann.

Betreffs Punkt 2 und 3 wird auf die Beschreibung der Methode verwiesen.

Bei den Harnanalysen wurde die Ca-Fällung anfangs an nicht verascht em Harn vorgenommen. Da jedoch die Harnkolloide bei der Fällung mitgerissen werden, gestaltet sich das Waschen des gefällten Sulfates so schwierig, dass eine Veraschung des Harns eine Zeitersparnis bedeutet.

Kontrollversuche mit unveraschtem Harn: (der theoretische Wert ist an veraschtem Harn + zugesetzte Menge $CaCl_2$ berechnet)

Berechneter Wert	4.86 mg.	
gefundener » (10 Best.)	4.83 »	± 0.04 mg.
grösste Abweichung	— 0.22 »	
Dispersion (σ)	± 0.11 »	

Ein weiterer Vergleich zwischen $CaSO_4$-Fällung *ohne* und mit Veraschung zeigt, dass die *erstere* bei grösseren Ca-Mengen manchmal mehr als 10 % höhere Werte ergibt als die letztere, weshalb wir dazu übergegangen sind, den Harn vor der Fällung des Sulfates stets zu veraschen.

Die meisten Versuche über die Calciumausscheidung, wobei der Harn-Ca in unveraschtem Harn bestimmt worden ist, sind verworfen worden. Einige der Versuche sind doch wiedergegeben. Es sind die Bilanzversuche Nr. 3, 5, 7 und Nr. 8 bis einschl. Kost 210. Die Beziehungen zwischen hohen und niedrigen Calciumwerten innerhalb desselben Versuches sind unzweifelhaft und die Unterschiede liegen ausserhalb der Fehlergrenzen, z. B. die Steigerung der Calciumausscheidung mit dem Harn gegen Ende der Versuchsperiode in Bilanzversuch Nr. 7 und das Absinken der Calciumausscheidung bei Calciumzufuhr in Versuch Nr. 8. In Versuch 8 und den beiden parallelgehenden Versuchen konnte man beispielsweise beobachten, wie eine anfangs massive Calciumausfällung immer geringer wurde und nach und nach denselben unbedeutenden Grad erreichte, den man unter Normalkost im Harn erhielt.

Die übrigen angegebenen Werte sind unter Veraschung des Harns ausgeführt worden. Zwei Versuchsserien wurden als Wiedergewinnungsversuche einer bekannten Menge Calcium aus Salzlösungen ausgeführt. (Wegen der näheren Beschreibung dieser Versuche wird auf die Bearbeitung der Methode von Aron vom Verf. 1936 verwiesen.)

Versuchsresultate:

Serie I.	Calcium, ... berechneter Wert	69.6 mg	
	» , gef. Mittelwert aus 10 Bestimmungen	68.3 »	± 0.4 mg
	Dispersion (σ)	± 1.39 »	
	grösste Abweichung vom berechneten Wert ..	— 1.6 »	
Serie II.	Calcium, ... berechneter Wert	198.8 »	
	» , gef. Mittelwert aus 10 Bestimmungen	197.6 »	± 0.4 mg
	Dispersion (σ)	± 1.3 »	
	grösste Abweichung vom berechneten Wert ..	+ 2.6 »	
Im Rattenharn:	Ca als $CaSO_4$ bestimmt a) 19.67 mg, b) 19.94 mg,		
	Ca » CaC_2O_4 » a) 19.02 » , b) 19.50 » .		

2. Magnesium.

Die Ausfällung von Magnesium ist hauptsächlich nach Stolba (1897, 1910) vorgenommen worden.

Das Filtrat von der Alkoholfällung + Waschflüssigkeit wurde durch Abdunsten vom Alkohol befreit. Vom Harnfiltrat wurde die ganze Menge für die Mg-Bestimmung benutzt, vom Faecesfiltrat $^1/_{10}$—$^1/_5$. Die stark schwefelsaure Lösung wurde mit NH_3 bis zum Umschlag für Methylorange neutralisiert (nach Lanke, 1927), erwärmt und unter Kochen mit 10—15 ccm 1 mol. Na_2HPO_4 versetzt, während des Erkaltens wurden unter ständigem Rühren 10—15 ccm konz. NH_3 zugesetzt. Am folgenden Tage wurde die Fällung mit 3 %-igem NH_3 in einen gewogenen Pt-Iridium-Mikro-Goochtiegel übergeführt, (die letzten Spuren der Fällung wurden abwechselnd mit NH_3 und ammoniakalischem Alkohol übergespült) getrocknet, geglüht und auf der Mikrowage gewogen. Beim Arbeiten mit einer grösseren Anzahl Mg-Bestimmungen wurden statt der Pt-Goochtiegel für die Filtration Berzeliusfilter Nr. 00 Durchm. 7—9 cm verwendet und zum Glühen derselben kleine Porzellantiegel.

Kontrollversuche: Pt-Goochtiegel.

Berechneter Wert	2.94 mg	
gefundener » (Mittelwert aus 8 Best.)	2.98 »	± 0.017 mg
Dispersion	± 0.046 »	
grösste Abweichung	+ 0.08 »	

Berzeliusfilter:

I	Berechneter Wert	3.76 mg	
	gefundener »	3.74; 3.72 mg.	
II	Berechneter Wert	1.00 mg	
	gefundener » (Mittelwert aus 9 Best.)	1.02 »	± 0.014 mg
	Dispersion	± 0.04 »	
	grösste Abweichung	+ 0.07 »	
III	50 ccm Serum 1. (Pt-Gooch-Tiegel)	2.49 mg/100 ccm	
	2. (Papierfilter, Porzellantiegel)	2.56 » » »	
	Bestimmung nach Dennis (1922), modifiz. v. Borgström, 1937	2.45 » » »	
	Dispersion	0.016 »	

3. Phosphor.

P wurde nach Pincus (1859) und Malot (1887) durch Titration mit Uranylacetat bestimmt. *Harn*: 5 ccm Harn + 5 ccm Wasser wurden mit Acetatpuffer versetzt und bei über 70° mit Cochenillextrakt als interner und Ferrocyankalium als externer Indikator titriert. Genauigkeit der Titration = 0.15 ccm Uranylacetat, entspr. 0.75 mg P_2O_5.

Faeces: Ein abgemessener Teil (gewöhnlich 10 ccm) des auf 100 ccm verdünnten, von Alkohol befreiten Filtrates von der Ca-Bestimmung wurde mit Ammoniak (gegen Lackmus) neutralisiert, mit Acetatpuffer versetzt, erhitzt und wie oben titriert. Bei der Endtitration wurde nach jedem zehnten Tropfen geprüft. Das Resultat ist mit einer Genauigkeit von 0.15 ccm angegeben.

Beispiel:

12.45 ccm keine Fällung mit Ferrocyankaliumlösung
12.75 » Fällung » » ;
Resultat 12.60 ccm.

Kontrollversuche:

Berechneter Wert	17.1 mg P	
gefundener » (Mittelwert aus 10 Best.)	16.8	± 0.11 mg P
Dispersion		± 0.36 »
Grösste Abweichung		− 0.7 »

Befürchtungen, dass P bei der langdauernden Verbrennung mit Schwefelsäure-Salpetersäure verloren gehen sollte, haben sich als unbegründet erwiesen.

Bei zweistündiger Verbrennung gef.	198.6 mg P
	199.5 »
» sechsstündiger » »	205.9 »
	205.4 »
Wirklicher Wert	200

Die Bestimmungen von Ca, Mg und P in der Nahrung ist in gleicher Weise wie die Fäkalienanalysen ausgeführt worden.

4. pH.

Die Bestimmung der Azidität des Harns wurde elektrometrisch bei Zimmertemperatur mit Bilmanns Chinhydronelektrode an unverdünntem oder mit CO_2-freiem Wasser 1 + 1 verdünntem Harn ausgeführt. In den meisten Fällen lag die Reaktion der untersuchten Harne zwischen pH 5.8—6.5. Bei relativ raschem Arbeiten erhält man in solchen Harnen auch mit der Chinhydronelektrode gute Werte. In einem geringen Teil der Fälle, bei den meist alkalischen Harnen, ist eine leichte Reaktion zwischen Harn und Chinhydron zu beobachten, die selbstverständlich die Resultate ein wenig verschoben hat. Für die vorliegende Arbeit habe ich indessen die mit der Chinhydronelektrode erhaltene Genauigkeit für ausreichend befunden.

Die Bestimmungen wurden an drei verschiedenen Harnen, teils unverdünnt, teils verdünnt kontrolliert.

Harn Nr.	pH, unverdünnter Harn	pH, Verdünnung 1 + 1
1	5.27	5.23
2	5.53	5.61
3	5.48	5.61

Von der Verdünnung 1 +1 wurde eine Serie von 10 Bestimmungen gemacht, die folgende Werte ergaben: 5.45, 5.47, 5.47, 5.47, 5.49, 5.49, 5.49, 5.50, 5.47, 5.48. Für die Mehrzahl der Bestimmungen kann die Genauigkeit auf ca. pH ± 0.1 geschätzt werden.

5. NH_3.

Der Ammoniakgehalt des Harns wurde nach Ljungdahl (1922) in 1 ccm Harn bestimmt.

Kontrollbestimmungen:

Harn von einem Tier wurde in der gewöhnlichen Weise unter Toluol gesammelt und zur Analyse verwendet.

Tage nach Beginn des Auffangens	NH_3 in Milliäqu.
1	0.175
1	0.172
2	0.174
2	0.172
2	0.173
4	0.175
4	0.178
4	0.176

M. 0.174 ± 0.0007 M-Ä.
$\sigma = \pm 0.002$
Grösste Abweichung = + 0.004 M-Ä.

Zu einer Ammoniakbildung ist es also während der Verwahrung dieses Harns nicht gekommen.

6. Bestimmung des Schutzkolloidgehaltes im Harn.

Der Schutzkolloidgehalt wurde mit Hilfe der »Goldzahl» des Harns bestimmt, d. h. seine Fähigkeit, unter gegebenen Bedingungen eine Goldsuspension vor der Ausfällung mittels Kochsalz zu schützen.

Ein während der Nacht ohne Toluolzusatz gesammelter Harn kam am folgenden Morgen zur Goldzahlbestimmung. Die Bestimmung wurde nach Szigmondys' (1922) Vorschrift ausgeführt. Die anfangs ausgeführte Kontrolle der Goldsuspension mit einer Kaseinlösung von bekannter Konzentration (10 mg Kasein/100 ccm) wurde später weggelassen und die goldzahlpositiven Harne dienten als Kontrolle für die Anwendbarkeit des Goldsols und ausserdem dessen Aussehen. Der Schutzkolloideffekt wird im folgenden nur als positiv oder negativ angegeben, das letztere gilt für die Fälle, wo der Harn schon ohne Kochsalzzusatz eine Ausfällung des Goldes aus der Suspension bewirkte.

7. Die Bestimmung von Oxalsäure.

A. Im Harn.

Beim Auffangen des Harns zu dieser Bestimmung wurde der Sammeltrichter des Käfigs mit ca. 0.1 n H_2SO_4 gewaschen, um ev. am Trichter auskristallisiertes Calciumoxalat zu lösen. Die Menge der Waschflüssigkeit wurde notiert und danach mit dem Harn vereinigt.

Für die Oxalsäurebestimmung kam Holmbergs (1927) Methode zur Anwendung.

Die Kontrollbestimmungen sind an oxalsäurefreiem Harn mit Zusatz bekannter Mengen Oxalsäure ausgeführt worden.

Berechneter Wert	0.0500	Milliäqu.	
gefundener » (9 Bestimmungen)	0.0498	»	± 0.00018 M-Ä.
Dispersion	± 0.00054	»	
Grösste Abweichung	— 0.0011	»	

Folgender Versuch soll zeigen, inwieweit eine Zersetzung der Oxalsäure während der Verwahrung des Harns in Frage kommt:

1 Tag alter Rattenharn, gef. Wert	0.0668	Milliäqu.
4 Tage » » (Toluol), gef. Wert	0.0678	»

Der Versuch zeigt, dass man bei Toluolzusatz keine Zersetzung der Oxalsäure zu befürchten hat.

B. Im Kot und im Futter.

Eine Dreitagesmenge Faeces wurde bei Zimmertemperatur an der Luft getrocknet und danach bei 38°, pulvrisiert, gewogen, ein aliquoter Teil davon wurde mit 20 ccm 10 % HCl zum Sieden erhitzt und mit dieser 24 Stunden bei 38° digeriert. Die digerierte, dünnflüssige und homogene Masse wurde daraufhin quantitativ in ein Widmarksches Schaukelgefäss übergeführt und der Oxalsäuregehalt wie oben bestimmt. In entsprechender Weise sind auch die Bestimmungen im Futter ausgeführt worden. Carlens (1927) hält eine 12-stündige Extraktion mit 10 %-iger HCl für ausreichend, um alle im Rübenkraut befindliche Oxalsäure zu extrahieren. Die kombinierte Erhitzung und 24-stündige Digestion, wie ich sie bei meinen Versuchen angewendet habe, dürfte deshalb eine vollständige Extraktion sicherstellen.

KAP. IV.

Die Ausscheidung von Ca, Mg, P, NH_3, Citronensäure, Oxalsäure und H-Ionen mit dem Harn.

Die Konzentration von Calcium, Magnesium, Phosphor, Ammoniak, Oxalsäure und Wasserstoffionen im Harn ist bei den Tieren aus den verschiedenen Serien untersucht worden. Die Mittelwerte der gefundenen Konzentrationen, sowie Angaben über die Diurese der Tiere sind in Tab. 9 wiedergegeben.

Bei den Serien I—III sind die Untersuchungen an mindestens drei parallel gehenden Tieren ausgeführt worden (Ausnahme: Gr. I A, nur 2 Tiere), bei den Gruppen der Serie IV habe ich mich im allgemeinen damit begnügt, die Ausscheidung an zwei Tieren aus jeder Gruppe zu verfolgen, mit Ausnahme von Gruppe 211, wo die Ausscheidung von Ca bei 16 Tieren untersucht wurde. Da sich die individuellen Variationen zwischen den einzelnen Tieren als recht beträchtlich erwiesen, ist es verständlich, dass man bei einer solchen Auswahl von zwei Tieren aus einer Gruppe nicht immer die Individuen antrifft, die eine für ihre Gruppe charakteristische Zusammensetzung des Harns aufweisen. Besonders gilt diese Reservation für die mit der vitaminreichen Grundkost II ernährten Tiere.

A. Calcium und Magnesium.

Die meisten untersuchten Tiere in den Ser. I—III der Grundkost I haben eine so hohe Calciumausscheidung im Harn, dass dieser Faktor — mindestens in gleichem Masse, wie die Variationen im Magnesiumgehalt des Harns — für die Steinbildungstendenz bestimmend sein muss. Verfolgt man die Calciumausscheidung von Beginn der Versuchszeit, findet man während der ersten 4—5 Wochen der Versuchsperiode eine niedrige Calciumausscheidung, wenn die Tiere im Alter von drei Monaten als Versuchstiere eingesetzt wurden. Danach steigt indessen die Calciumausscheidung und erreicht während der letzten Versuchsmonate sehr hohe Werte (vergl. Versuch Nr. 7, Kap. V). Ein älteres Tier — zu Beginn des Versuches 5—7 Monate alt — reagiert oft für den gleichen Versuch mit von Anfang an hoher Harncalciumausscheidung (vergl. Versuch Nr. 5, Kap. V). Dieses ist kaum anders zu deuten, als dass die Calciumresorption und der -Umsatz bei einem jungen Tier besser reguliert ist als bei einem älteren. Darin liegt nichts Über-

TABELLE 9. **Die Harnausscheidung**

Serie	Gruppe	Mg mg/1 g Kost	Ca mg/1 g Kost	Stein-frequenz % ♂	Stein-frequenz % ♀	*Die wiedergegebenen Werte sind die Mittelwerte ± resp.* *Calcium** Normalität Gef. Wert	*n*	σ	*Magnesium* Normalität Gef. Wert	*n*	σ	*Phosphor* g/Liter Gef. Wert	*n*	σ
I	A	2.4	5.3	0	—	0.0848 ± 0.0487	4	± 0.097	0.0124 ± 0.0015	3	± 0.0025	4.38 ± 0.07	4	± 0.15
	B	1.0	»	15	—	0.124 ± 0.019	12	± 0.066	0.0125 ± 0.0005	35	± 0.0031	6.87 ± 0.16	34	± 0.92
	C	0.4	»	63	—	0.1405 ± 0.0205	6	± 0.0503	0.0033 ± 0.0004	12	± 0.0014	7.41 ± 0.25	12	± 0.86
II	B	1.0	»	35	17	0.169 ± 0.0112	18	± 0.047	0.0142 ± 0.0009	17	± 0.0037	7.72 ± 0.29	18	± 1.21
	C	0.4	»	75	67	0.0604 ± 0.0178	6	± 0.0437	0.0096 ± 0.0011	12	± 0.0037	8.21 ± 0.10	12	± 0.36
III	A	2.4 *	»	68	9	0.0445 ± 0.0084	15	± 0.033	0.0171 ± 0.0008	15	± 0.0033	4.67 ± 0.15	15	± 0.58
	B_1	1.0 *	»	71	40	—	—	—	0.0093 ± 0.0004	14	± 0.0015	6.25 ± 0.13	18	± 0.54
	B_2	** 1.0	»	43	—	—	—	—	0.0135 ± 0.0010	12	± 0.0035	5.74 ± 0.18	12	± 0.63
IV	**211**	**2.74**	**6.49**	**0**	—	**0.0040** ± 0.0002	35	± 0.0014	**0.0312** ± 0.0014	13	± 0.0051	**3.14** ± 0.11	22	± 0.54
	212	0.44	6.52	53	—	a) 0.0648 ± 0.0321	3	± 0.0556	0.0054 ± 0.0003	3	± 0.0005	5.09 ± 0.24	6	± 0.60
						b) 0.0159 ± 0.0070	3	± 0.0122	0.0029 ± 0.0003	3	± 0.0006			
	213	2.67	4.00	26	—	0.0031 ± 0.0002	6	± 0.0005	0.0108 ± 0.0012	6	± 0.0030	3.78 ± 0.29	6	± 0.71
	215	2.75	6.46	27	—	0.0108 ± 0.0037	6	± 0.0089	0.0300 ± 0.0035	6	± 0.0086	5.51 ± 0.22	6	± 0.54
	218	0.44	6.52	30	—	a) 0.0373 ± 0.0054	3	± 0.0094	0.0058 ± 0.0003	6	± 0.0008	4.93 ± 0.34	6	± 0.82
						b) 0.0174 ± 0.0109	3	± 0.0190						
	219	2.67	4.00	17	5	0.0104 ± 0.0068	6	± 0.0167	0.0304 ± 0.0029	5	± 0.0064	5.15 ± 0.29	6	± 0.71
	220	0.44	4.00	—	13	0.0471 ± 0.0153	6	± 0.0374	0.0073 ± 0.0004	6	± 0.0010	6.17 ± 0.14	6	± 0.35

* Mit Oxalsäure.
** Ohne »

raschendes, da das wachsende Tier für die Neubildung des Skelettes ganz andere Anforderungen an die Calciumzufuhr und -Fixierung stellt als das ausgewachsene (abgesehen von graviden und säugenden Weibchen). Die in Tab. 9 angegebenen Werte sind von ca. 6 Monate alten Tieren, die wenigstens 4 Wochen auf der entsprechenden Kost gestanden haben, oder von Tieren, die gegen Ende der Versuchsperiode der entsprechenden Gruppe entnommen sind.

Eine Fehlerquelle bei der Beurteilung der Calciumausscheidung ist eine eventuelle Ausfällung von Calciumsalzen in den Harnwegen, wobei man im gelassenen

der verschiedenen Gruppen.

mittlerer Fehler des Mittelwertes, n = Anzahl der Bestimmungen, σ = die Dispersion.

NH_3 Normalität			*Oxalsäure* Normalität			*Citronensäure* g/Liter			*Harn-pH*	*Harnmenge* pro 3-Tagesperiode, ccm		
Gef. Wert	*n*	σ	Gef. Wert × 10^4	*n*	σ	Gef. Wert	*n*	σ		Gef. Wert	*n*	σ
0.114 ± 0.015	4	± 0.030	0 − 1.5 ± 0.4	2 + 2	± 0.6	0.240 ± 0.028	4	± 0.056	6.1	52.5 ± 6.3	4	± 12.5
0.144 ± 0.005	23	± 0.024	13.3 ± 1.5	11	± 4.8	0.176 ± 0.044	4	± 0.087	5.9	33 ± 1.5	23	± 6.8
0.155 ± 0.008	8	± 0.023	30.0 ± 7.9	5	± 17.6	—	—	—	6.0	34 ± 2.1	8	± 6
0.143 ± 0.006	12	± 0.020	33.6 ± 4.4	14	± 16.3	—	—		5.9	29 ± 1.6	12	± 5.7
0.140 ± 0.003	9	± 0.010	18.2 ± 1.1	21	± 4.9	—	—	—	6.0	28 ± 0.9	12	± 3.1
0.204 ± 0.008	15	± 0.031	40.5 ± 6.0	4	± 12.1	—	—	—	5.6	50 ± 2.6	15	± 10
0.224 ± 0.005	8	± 0.014	18.3 ± 0.8	16	± 3.1				5.6	39.5 ± 2.1	9	± 6.3
0.225 ± 0.007	12	± 0.024	8.7 ± 0.6	6	± 1.6		–		5.5	38 ± 1.8	12	± 6.1
0.077 ± 0.004	9	± 0.012	**11.4 ± 1.4**	8	± 4.0	**0.471 ± 0.071**	4	± 0.142	**6.20**	**23** ± 1.9	10	± 6.1
0.089 ± 0.005	6	± 0.013	27.4 ± 5.6	6	± 13.7	0.774 ± 0.229	3	± 0.397	6.8	34 ± 2.0	6	± 4.9
0.038 ± 0.004	6	± 0.010	8.5 ± 1.0	5	± 2.1	0.650 ± 0.013	2	± 0.018	7.0	45 ± 3.7	6	± 9.1
0.259 ± 0.011	6	± 0.028	10.1 ± 2.2	4	± 4.4	0.064 ± 0.08	1	—	5.7	27 ± 0.8	6	± 2.0
0.164 ± 0.014	6	± 0.033	8.2 ± 0.8	4	± 1.6	—	—	—	5.6	46 ± 3.9	6	± 9.7
0.165 ± 0.012	6	± 0.029	—	—	—	—	—	—	5.8	40 ± 3.2	6	± 7.8
0.109 ± 0.005	6	± 0.013	—	—	—	—	—	—	6.2	40 ± 1.6	6	± 4.1

Harn eine geringere Calciummenge antrifft als die in Wirklichkeit ausgeschiedene. Jedoch muss die ausfallende Calciummenge oft im Vergleich zur ausgeschiedenen Menge als belanglos angesehen werden.

Abb. 19 (Tier Nr. 15 aus Gruppe II C) ist von einem solchen Tier mit relativ niedriger Calciumausscheidung im Harn. Bei der Röntgenuntersuchung des Tieres kurz nach Abschluss des Versuches wurde ein deutlicher randförmiger Schatten, ungefähr der Mark-Rindengrenze der Niere entsprechend, beobachtet. Das histologische Bild von der linken Niere des Tieres ist in Abb. 16 wiedergegeben. Bei

diesem Tier hat wahrscheinlich eine ungewöhnlich niedrige Magnesiumkonzentration im Harn mit der daraus folgenden Herabsetzung der Calciumoxalatlöslichkeit wesentlich als Ursache zu der starken Ausfällung des Calciumsalzes beigetragen.

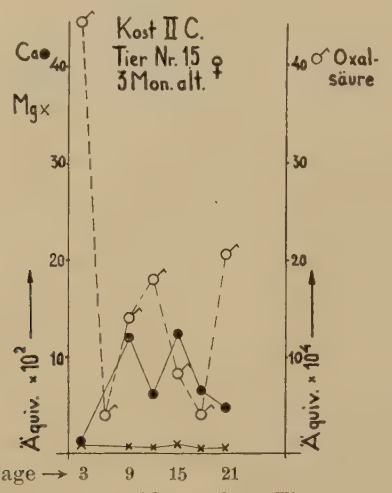


Abb. 19. Die Harnausscheidung eines Tieres aus Gruppe II C.

Die Nieren von zwei Tieren aus Gr. I D mit einer derartigen makroskopisch sichtbaren Mikrolithiasis wurden zum Vergleich mit den Nieren von zwei Tieren aus der Gruppe IV, 211 zur Calciumanalyse verwendet.

Gef. Calcium in mg pro g Nierengewebe

211	I D
0.30 bezw. 0.16	2.17 bezw. 4.03.

Die Nieren mit Calciumniederschlägen enthalten also die 7—25-fache Calciummenge gegenüber den Nieren der Kontrolltiere, obwohl die Calciumausfällung in diesen zur Analyse kommenden Fällen nicht besonders hochgradig ist.

Die meisten Tiere männlichen Geschlechts haben im allgemeinen unter der Grundkost I eine steigende Harncalciumausscheidung mit fallendem Mg-Gehalt in der Kost. Die Differenz in der Calciumausscheidung ist jedoch nicht signifikativ, und das ist verständlich, da ja eine Störung im Calciumumsatz Voraussetzung für diese hohe Calciumausscheidung ist (siehe Kap. V). Verschiedene Individuen in einer Gruppe zeigen natürlicherweise einer solchen Störung gegenüber verschiedene Resistenz, weshalb die Calciumausscheidung grossen Variationen unterworfen ist. Die Mg-Ausscheidung durch den Harn ist dagegen bedeutend gleichmässiger und folgt im ganzen der Eingabe mit Ausnahme für Gruppe I A, wo trotz gesteigerter Zufuhr keine höhere Mg-Ausscheidung im Harn zu finden ist als bei der Kost Gruppe I B.

Die Variationen in der Calciumausscheidung bei den beiden untersuchten Tieren aus Gruppe I A sind beträchtlich. Das eine Tier A_2, hat eine maximale Calcium-

ausscheidung von 0.21 Normalität, während beim anderen Tier A_1 eine Normalität von 0.021 nicht überstiegen wird. Bei so hoher Calciumausscheidung — auch für A_1 die ca. 5-fache Ausscheidung der Normaltiere (211) — ist es erstaunlich, dass keines der Tiere in dieser Gruppe Steine gebildet hat. Bei der histologischen Untersuchung der Nieren von Tier A_2 findet man hier einige Calciumniederschläge im Parenchym, was ja dafür spricht, dass die Kost I A trotz ihres hohen Magnesiumgehaltes doch in irgendeiner Beziehung unzulänglich ist. (Siehe auch Vers. Nr. 2, Kap. V.)

Ein Vergleich der Ca- und Mg-Ausscheidung der Tiere unter Kost I A und III A fällt zum Vorteil der letztgenannten sauren Kost aus. Die Ca-Ausscheidung ist in der letzteren niedriger und die Mg-Ausscheidung höher. Der Unterschied ist jedoch nur für die Mg-Ausscheidung signifikativ, nicht aber für die Ca-Ausscheidung. Diese für die Steinfreiheit günstigere Ca- und Mg-Ausscheidung deutet darauf hin, dass die saure Kost den Ca- und Mg-Umsatz in irgend einer Weise begünstigt, wahrscheinlich durch eine erleichterte Mineralresorption, eine Erscheinung, die schon früher beobachtet worden ist. In Anbetracht der relativ niedrigen Calcium- und hohen Magnesiumausscheidung ist die hohe Steinfrequenz in Gruppe III A befremdend. Die Erklärung muss in der Oxalsäureausscheidung zu suchen sein.

Die Mg-Ausscheidung im Harn folgt, wie gezeigt, im ganzen der Zufuhr und ist bei erhöhter Zufuhr gesteigert, insofern die Resorptionsverhältnisse gleichwertig sind. Ein Austreiben von Ca-Salzen aus dem Organismus durch Gaben von Mg-Salzen ist nicht erfolgt, wohl aber das Gegenteil, eine Verbesserung des Ca-Umsatzes bei Zufuhr von Mg-Salzen. In Gruppe I C ist die Mg-Ausscheidung im Harn nur $^1/_4$ derjenigen in Gruppe I A und B und in Gruppe II C ist sie auch bedeutend niedriger als in Gruppe II B.

Während der Calciumgehalt in den Ser. I—III konstant bei ca. 5.3 mg Ca/g Trockenkost gehalten wurde, ist der Einfluss von varierendem Ca- und Mg-Gehalt in Serie IV studiert worden, und hier mit reichlich Vitaminzufuhr.

Auch bei reichlicher Vitaminzufuhr findet man bei Mg-Mangel wiederum dieselbe Tendenz zu erhöhter Ca-Ausscheidung. Diese Tendenz tritt bei Tier 212 a, wo die Calciumkonzentration ca. 15 Mal so gross ist wie bei der Kontrollgruppe 211, deutlich hervor. Dasselbe Verhalten finden wir, wenn auch nicht so ausgesprochen, in Gruppe 218 bei Magnesiummangel und einer etwas saureren Kost. Wird bei vitaminreicher Kost der Calciumgehalt der Nahrung gesenkt (von 6.2 auf 4.0 mg/g), kann man in den beiden hier untersuchten Fällen keinen nennenswerten Einfluss auf den Calciumumsatz spüren. In Gruppe 213 ist der Mg-Gehalt im Harn den Kontrollgruppen gegenüber auf ein Drittel gesenkt, was dagegen in Gruppe 219 nicht der Fall ist, hier scheint eine Ansäuerung der Kost die Mg-Resorption zu erleichtern. Das Vorkommen von Steinen in Gruppe 213 verrät indessen, dass der Mineralumsatz bei dieser Kost nicht vollkommen untadlig ist.

Hier sei daran erinnert, dass Toepfer und Sherman (1936) bei Untersuchungen über den Calciumgehalt von Ratten, die 2 Generationen mit ein und derselben

Kost gefüttert wurden, fanden »the full advantage to growth and apparent general health and vitality» bei einem Calciumgehalt in der Nahrung von 0.61 % (auf die lufttrockene Kost berechnet) und einem gleichzeitigen P-Gehalt von 0.4 %. Weitere Steigerung des Calciumgehaltes auf 0.8 % erhöht »the rate of calcification» nur wenn der P-Gehalt gleichzeitig auf 0.53 % erhöht wurde. Ein Vergleich zwischen unserer Normalkost 211 und der Kost der genannten Verfasser ergibt, dass der Calciumgehalt in 211 im Verhältnis zum Phosphorgehalt ein wenig niedrig ist. Hierin liegt vielleicht die Erklärung für die erhöhte Steinbildungstendenz, die man bei einer Senkung des Calciumgehaltes auf 4 mg/g beobachten kann (vergl. Gruppe 211 mit den Gruppen 213 und 219).

Der Einfluss der azidogenen Kost auf den Calciumumsatz und die -Ausscheidung wird in Kap. V weiterhin behandelt.

B. Die Differenz in der Steinfrequenz bei weiblichen und männlichen Tieren bei gewissen Kostformen.

Der Unterschied in der Steinfrequenz zwischen weiblichen und männlichen Tieren ist in den Gruppen II B, sowie III A und B 1 (wie schon in Kap. II angeführt) signifikativ, während in den Mg-armen Gruppen I C und D und II C, ein derartiger Unterschied nicht festzustellen ist. Es handelt sich hier um Nierensteine. Blasensteine habe ich nie bei einer weiblichen Ratte gefunden. Betreffs der Blasensteine dürfte die verschiedene anatomische Beschaffenheit der Männchen und Weibchen erklären, weshalb die Weibchen davon frei sind. In bezug auf die Nieren haben wir indessen keinen anatomischen Unterschied. Worin liegt also die Ursache zu der niedrigeren Nierensteinfrequenz bei den weiblichen Tieren in gewissen Gruppen?

Untersucht man die Calciumausscheidung, so findet man, dass bei einem männlichen Tier der Calciumumsatz viel leichter aus dem Gleichgewicht kommt als bei einem weiblichen unter gleichwertigen Verhältnissen.

Versuch.

9 Weibchen und 9 Männchen wurden im Alter von 6 Monaten auf Kost I B gesetzt, und nach 6-wöchentlicher Fütterung mit dieser Kost wurde der Calciumumsatz untersucht. An den männlichen Tieren sind 20 3-Tagesperioden untersucht. 6 Tiere hatten in 15 von den 20 Perioden eine erhöhte Calciumausscheidung (die Ziffern sind in Kap. V Tab. 10 angegeben). Die mittlere Ausscheidung für sämtliche 20 Perioden war

$$0.0671 \pm 0.0102 \text{ normal.}$$

Für die Weibchen betrugen die entsprechenden Ca-Werte in Normalität ausgedrückt: 0.0212, 0.0129, 0.0147, 0.0138, 0.0076, 0.0303, 0.0087, 0.0070 und 0.0004

$$\text{Mittlere Aussch.} = 0.0130 \pm 0.0029.$$

Die Differenz zwischen den Werten für die Ausscheidung bei Männchen und Weibchen beträgt mit ihrem mittleren Fehler

$$0.0541 \pm 0.0106.$$

Diese klare signifikative Differenz in der Calciumausscheidung kann als Ursache für die grössere Bereitschaft für Steinbildung bei den Männchen angesehen werden. Die Verschiedenheit in der Steinbildungsfrequenz fällt aber bei der Mg-armen Kost weg.

C. Phosphor.

Die Phosphorausscheidung ist bei den Gruppen mit Grundkost I relativ gering bei hoher Magnesiumzufuhr (Gruppe I A und III A), in den übrigen Gruppen ungefähr von derselben Grössenordnung. Wechselt man die gewöhnliche Kost gegen eine mit $CaCl_2$ angesäuerte Kost aus, steigert sich die P-Ausscheidung ein wenig (vergl. Versuche Nr. 6, Kap. V). In dieser unbedeutenden Steigerung scheint doch eine Ursache für das Auftreten von Steinen bei der azidogenen Kost zu liegen, weil man hier oft Phosphatbeimischung in den Steinen findet. Diese Tatsache ist im Grunde genommen erstaunlich, da die Konzentration der 2- und 3-wertigen Phosphationen, die hier Calciumniederschläge geben können, mit der Senkung des pH geringer wird.

Bei Grundkost II ist die Phosphorausscheidung am niedrigsten in Gruppe 211 (»Normalkost»), sowie in Gruppe 213. Bei der magnesiumarmen Kost haben wir eine relativ hohe P-Ausscheidung, gleich ob die Kost ein Harn-pH von 7.0 oder 5.6 gibt. Bei den Tieren auf Kost 219 und 220 kann man die Erklärung zu der hohen Phosphorkonzentration im Harn in einer Resorption von leichtlöslichem Alkaliphosphat und einer dadurch verursachten erhöhten Ausscheidung vermuten.

D. NH_3.

Die Ammoniakausscheidung des Harns ergibt kaum etwas Bemerkenswertes. Sie folgt im grossen ganzen den Variationen im Säuregrad des Harns, sodass ein saurerer Harn, wie zu erwarten ist, mehr Ammoniak enthält. Zu erwähnen wäre vielleicht, dass eine Kost mit reichlich Ca und Mg, jedoch arm an starken Basen (Kost 215) eine 50 % höhere Ammoniakausscheidung ergibt als eine Kost, wo Ca und Mg gegen starke Basen in solchem Mengenverhältnis ausgetauscht sind, sodass das Harn-pH bei beiden Kostformen auf denselben Wert kommt.

E. Oxalsäure und Citronensäure.

Es zeigt sich, dass die Oxalsäureausscheidung in zwei einander diametral entgegengesetzten Arten variiert, die beide von der Mg-Zufuhr abhängig sind. In Serie I, wo die Oxalsäure nicht mit der Kost zugeführt wird und die Oxalsäureausscheidung

also der endogenen Form zugeschrieben werden muss, findet man gesteigerte Oxalsäureausscheidung mit sinkendem Mg-Gehalt in der Nahrung. In Serie II und Serie III, wo Oxalsäure zugeführt wird, findet man eine gesteigerte Oxalsäureausscheidung mit erhöhter Mg-Zufuhr. Die Unterschiede sind signifikativ.

Innerhalb ein und derselben Gruppe ist die Oxalsäureausscheidung indessen grossen Variationen unterworfen, wahrscheinlich teilweise vom Grad der Ausfällungen im Nierenparenchym und den Harnwegen während der Versuchsperiode abhängig. Um ein Mass für die Variationsbreite zu bekommen, wurde an 10 Tieren aus Gruppe II C nach 3 Monate langer Verfütterung der genannten Kost die Oxalsäureausscheidung bestimmt. In Normalität $\times 10^{-4}$ ausgedrückt war diese

$$= 10.5 \pm 1.14; \sigma = \pm 3.6.$$

Von diesen 10 Tieren zeigten 8 bei der Obduktion unmittelbar nach Abschluss des Versuches Steinbildung. Der Oxalsäuregehalt in einem Stein aus Monohydratoxalat von 7.3 mg — Steine in dieser Grösse werden recht oft in den Serien mit Grundkost I angetroffen — reicht aus, um dem Harn 30 Tage lang einen Oxalsäuregehalt von 3×10^{-4} Äquiv. zu geben (ber. Tagesausscheidung 11 ccm/Tag). Eine hohe Diurese (im Mittel 23 ccm/Tag), die wahrscheinlich auf einer Nierenschädigung beruht, ist weiter bei diesen 10 Tieren eine erklärliche Ursache für die so niedrige Oxalsäurekonzentration im Vergleich mit den übrigen Tieren in der Gruppe II C (deren Diurese betrug 9—10 ccm pro Tag). Die Tendenz für erhöhte Oxalsäureausscheidung bei Magnesiummangel in der Nahrung einerseits und bei gleichzeitiger Zufuhr von Magnesium und Oxalsäure andrerseits, geht inzwischen oft parallel mit beobachteter Steinbildung, was darauf hindeutet, dass die Oxalsäureausscheidung bei den Tieren die für den Versuch ausgewählt worden sind, in gewisser Weise als für ihre Gruppe bezeichnend angesehen werden müssen. Die folgenden Schlüsse werden indessen mit gewisser Reservation gezogen.

Die wahrscheinlichste Erklärung ist folgendermassen:

1) Bei Mangel an Magnesium in der Nahrung verlaufen ein oder mehrere Stoffwechselprozesse in der Weise, dass mehr Oxalsäure gebildet wird als es bei gutem Mg-Zugang der Fall ist.

2) Bei gleichzeitiger Zufuhr von Oxalsäure und Magnesium wird die Resorption der Oxalsäure durch Bildung von leicht löslichen Magnesium-Oxalsäureverbindungen erleichtert.

Die im Vergleich mit Gruppe I A unerwartet hohe Steinfrequenz in Gruppe III A bekommt auf diese Weise ihre Erklärung in einer hohen Oxalsäureausscheidung, welche durch gleichzeitige Gaben von Magnesium und Oxalsäure zustande kommt.

In Serie IV findet man die höchste Oxalsäureausscheidung in Gruppe 212. Die Differenz in der Oxalsäureausscheidung zwischen den Tieren in den Kostgruppen 211 und 212 ist signifikativ und beträgt in Normalität $\times 10^{-4}$ ausgedrückt 16 ± 5.8. Dagegen findet man keine erhöhte Oxalsäureausscheidung auf Kost 218 (azidogene, Mg-arme Kost). Vergleicht man die Kosten I B und III B_2,

von denen letztere saureren Harn gibt, findet man auch hier die niedrigste Ausscheidung unter der azidogenen Kost. Die Säurezufuhr scheint also der endogenen Oxalsäurebildung entgegen zu wirken.

Berechnet man die Ionenprodukte [Calcium^{++}] × [Oxalat$^{=}$] für die Gruppen I A und III A, sowie IV, 211 und 212 erhält man folgende Werte in Molarität ausgedrückt:

I A: $318 \cdot 10^{-8}$
III A: $4516 \cdot 10^{-8}$
211: $114 \cdot 10^{-8}$
212: $4439 \cdot 10^{-8}$

Bei einem Ionenprodukt von $1.14 \cdot 10^{-6}$ und einer gleichzeitigen Mg-Konzentration von 0.031 normal scheint also im Harn der Ratte alles Calciumoxalat in Lösung gehalten zu werden. Wird das Ionenprodukt des Calciumoxalates auf $3.18 \cdot 10^{-6}$ erhöht, bei gleichzeitiger Herabsetzung der Magnesiumkonzentration im Harn auf 0.012 normal, scheint — nach dem histologischen Befund in Gruppe I A zu urteilen — eine gewisse Gefahr für Oxalatausfällung vorzuliegen, obwohl sie nicht in makroskopischer Steinbildung zum Ausdruck kommt. Steigt das Ionenprodukt dagegen auf Werte, wie $45.1 \cdot 10^{-6}$ und $44.4 \cdot 10^{-6}$ bekommt man Steinbildung in 68 bezw. 53 % der Fälle. Die Differenz in der Steinfrequenz zwischen diesen letzteren Gruppen ist nicht signifikativ. (Vergl. Berechnungen Kap. II).

Die Citronensäureausscheidung folgt, wie erwartet, der OH-Ionenkonzentration und ist am grössten bei den höchsten pH-Werten im Harn.

Zusammenfassung Kap. IV.

Die meisten untersuchten Tiere haben unter der vitaminarmen Kost eine so hohe Calciumausscheidung im Harn, dass man diesen Faktor als ein im hohen Grade zur Steinbildung beitragendes Moment betrachten muss. Die Calciumausscheidung ist am höchsten bei magnesiumarmer Kost. Bei vitaminarmer und magnesiumreicher Kost sinkt die Harncalciumausscheidung mit Ansäuerung der Kost.

Auch bei vitaminreicher Kost führt ein allzu niedriger Magnesiumgehalt im Futter zu gesteigerter Calciumausscheidung im Harn, wenn diese im letzteren Falle auch nicht so hoch ist wie bei gleichzeitigem Vitaminmangel. Eine Ansäuerung der Kost bei hoher Vitaminzufuhr führt im allgemeinen zu etwas erhöhter Harncalciumausscheidung. Am niedrigsten ist die Calciumausscheidung im Harn bei einer Kost, die gleichzeitig reich an fettlöslichen Vitaminen, wie auch Calcium und Magnesium ist und ein Harn-pH von 6.2 ergibt.

Die höhere Steinbildungsfrequenz bei den Männchen in Gruppe I B geht mit einer bei den Männchen im allgemeinen höheren Harncalciumausscheidung, verglichen mit derjenigen der Weibchen, parallel.

Die Magnesiumausscheidung durch den Harn folgt im ganzen der Zufuhr, sie steigt also, soweit die Resorptionsverhältnisse gleichwertig sind, mit erhöhter Zu-

fuhr. Bei den magnesiumarmen Kostformen erreicht die Magnesiumkonzentration im Harn nur $^1/_{10}$—$^2/_{10}$ der Harn-Mg-Konzentration bei den magnesiumreichen Kostformen. Bei reichlicher Magnesium- und Vitaminzufuhr ist die Magnesiumausscheidung durch den Harn bedeutend höher als bei vitaminarmer Kost mit dem gleichen Magnesiumgehalt. Dieses spricht dafür, dass auch der Magnesiumumsatz, ebenso wie der Calciumumsatz, von der Vitaminzufuhr abhängig ist.

Unter oxalsäurefreier Kost steigt die Oxalsäureausscheidung durch den Harn mit sinkendem Magnesiumgehalt im Futter. Es scheint also bei Magnesiummangel irgend ein Stoffwechselprozess in der Weise zu verlaufen, dass mehr Oxalsäure gebildet wird als bei ausreichender Magnesiumzufuhr.

Bei gleichzeitiger Zufuhr von Oxalsäure und Magnesium steigt die Oxalsäurekonzentration im Harn. Wahrscheinlich wird die Resorption der Oxalsäure durch Bildung leicht löslicher Mg-Oxalsäureverbindungen erleichtert.

Bei einem Ionenprodukt $[\text{Calcium}^{++}] \times [\text{Oxalat}^{=}] = 1.14 \times 10^{-6}$ und einer gleichzeitigen Magnesiumkonzentration $= 0.031$ normal scheint im Harn der Ratte alles Calciumoxalat in Lösung gehalten zu werden. Wird das Ionenprodukt auf $3.18 \cdot 10^{-6}$ gesteigert und gleichzeitig die Magnesiumkonzentration auf 0.012 n gesenkt, scheint Risiko für Calciumausfällung vorzuliegen (mikroskopisch wahrnehmbare Niederschläge). Wird das Ionenprodukt durch Steigerung der Calcium- oder Oxalationenkonzentration oder beider weiterhin gesteigert, findet man Steinbildung.

KAP. V.

Der Calcium-, Magnesium- und Phosphorumsatz in den verschiedenen Serien.

Nach den vorherigen Resultaten zu urteilen scheint der Calcium- und Magnesiumumsatz im Zentrum des vorliegenden Problems zu stehen. Der Umsatz dieser Stoffe ist deshalb durch Bilanzversuche verfolgt worden. Gleichzeitig wurde der Phosphor-Umsatz untersucht, da nach der Meinung vieler Forscher die Beziehungen zwischen Calcium und Phosphor für den Calciumumsatz eine grosse Rolle spielen.

Es würde uns zu weit führen, jeden ausgeführten Bilanzversuch in allen Einzelheiten zu schildern (ca. 50 Versuche sind ausgeführt worden). Im vorliegenden Kapitel sollen deshalb nur einige für die verschiedenen Tierserien charakteristische Versuchsresultate angeführt werden.

In den Bilanzversuchen umfasst jede Periode drei Tage. Der Gehalt der untersuchten Stoffe in der Nahrung und in den Exkrementen wird für Calcium und Magnesium in Milliäquivalenten angegeben, für Phosphor in mg, da die Wertigkeit der Phosphorsäure im Organismus diskutiert werden kann.

Eine Unregelmässigkeit im Calciumumsatz, die dadurch zum Ausdruck kommt, dass das Tier in der einen Periode eine niedrige, in der nächstfolgenden eine vielfach höhere Harncalciumausscheidung hat, ist eine Erscheinung, die man sehr oft antrifft, sobald der Calciumumsatz aus dem Gleichgewicht gekommen ist. Eine mögliche Erklärung kann man darin suchen, dass das beunruhigte Tier seine Nahrung in kleinen Portionen zu verschiedenen Tageszeiten verzehrt. Ein ruhiges Tier dagegen kann oft den ganzen Tag schlafen, um erst gegen Abend ungefähr im Zeitraum einer Stunde seine Tagesration oder den grössten Teil derselben zu fressen. Bei der Verarbeitung einer grösseren Menge Nahrung werden sicherlich höhere Ansprüche an den oder die Mechanismen gestellt, die die Mineralresorption und den -Umsatz regulieren, als bei der Verarbeitung einer kleinen Nahrungsmenge. Folgende Beobachtung stützt diese Theorie: Während der ersten Versuchsperiode — wo das Tier noch unruhig ist, weil ihm die Versuchsanordnung ungewohnt ist — beobachtet man auf diese Weise oft eine niedrigere Calciumausscheidung durch den Harn als in den folgenden Perioden. Ausserdem werden die Fäkalien oft retiniert. Diese erste Periode ist darum gewöhnlich in der Kurve weggelassen.

A. Der Mineralumsatz.

1. Bilanzversuche 1—16.

Bilanzversuch Nr. 1. Tier 211 A ♂. Normalkost. Abb. 20.

Das Tier gehört der ersten Normalkost (211) -Generation an, hat seit der Entwöhnung auf der genannten Kost gestanden und ist im Alter von sechs Monaten in den Bilanzversuch eingesetzt worden. Die Ca-Bilanz des Tieres ist im Gleichgewicht. Die Ca-Ausscheidung im Harn ist sehr niedrig, in der Abb. 20 ist die Harncalciumausscheidung unrichtigerweise etwas zu

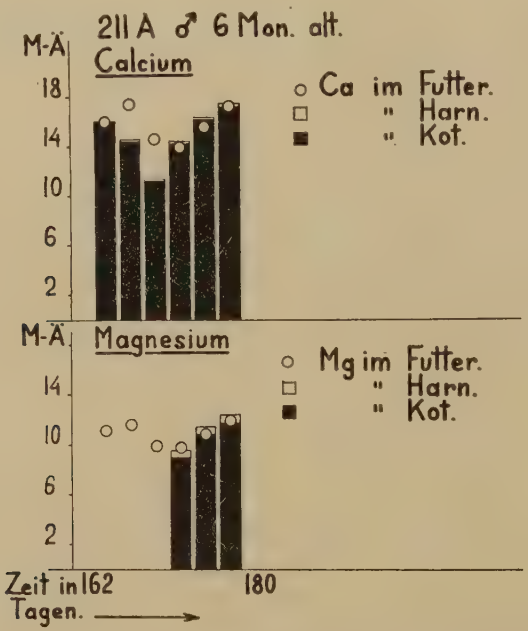


Abb. 20. Calcium- und Magnesium-Bilanz eines Tieres aus Gruppe 211. (Vitaminreiche Kost mit ausreichender Zufuhr von Ca und Mg, Steinfrequenz 0 %.)

hoch angegeben, um sie überhaupt zum Ausdruck zu bringen. In Molarität ausgedrückt beträgt die Calciumausscheidung im Harn 0.002—0.003. Zahlenmässig kommt die durchschnittliche Ausscheidung auf 0.09 Miliäquiv. für die Dreitagesperiode und beträgt 0.6 % der totalen Ausscheidung. Die Harnausscheidung von Mg ist 5—6 Mal so hoch. Der P-Umsatz ist an diesem Tier nicht untersucht worden.

Bilanzversuche mit der Normalkost 211 sind an einer Anzahl von anderen Tieren ausgeführt worden, wobei die letztgenannte Kost mit den übrigen Kostformen verglichen wurde. In allen diesen Versuchen finden wir dasselbe Resultat; das Tier zeigt Gleichgewicht in der Bilanz von Ca, Mg und P oder auch leichte Retention dieser Stoffe. Die Ca-Ausscheidung durch den Harn ist sehr gering, in einigen Fällen kann man kaum Spuren von Ca im Harn finden. Die Mg-Ausscheidung ist dagegen relativ hoch, oft mehr als das Zehnfache der Ca-Ausscheidung, und sie beträgt ca. $^1/_6$—$^1/_8$ der totalen Mg-Menge in den Exkreten (siehe z. B. Versuch Nr. 8). Der Harn-P beträgt ca 30 % des totalen P in den Exkreten.

Bilanzversuch Nr. 2. Tier 23 A u. B ♂. Kost I A. Abb. 21.

Ca: Die Bilanz ist bei Tier 23 A nur leicht negativ und die Ca-Ausscheidung im Harn nur relativ unbedeutend. Bei Tier 23 B dagegen findet man besonders in den späteren Perioden eine negative Ca-Bilanz von ca. 30 % mit hoher Ca-Ausscheidung im Harn. *Mg*: Der Umsatz

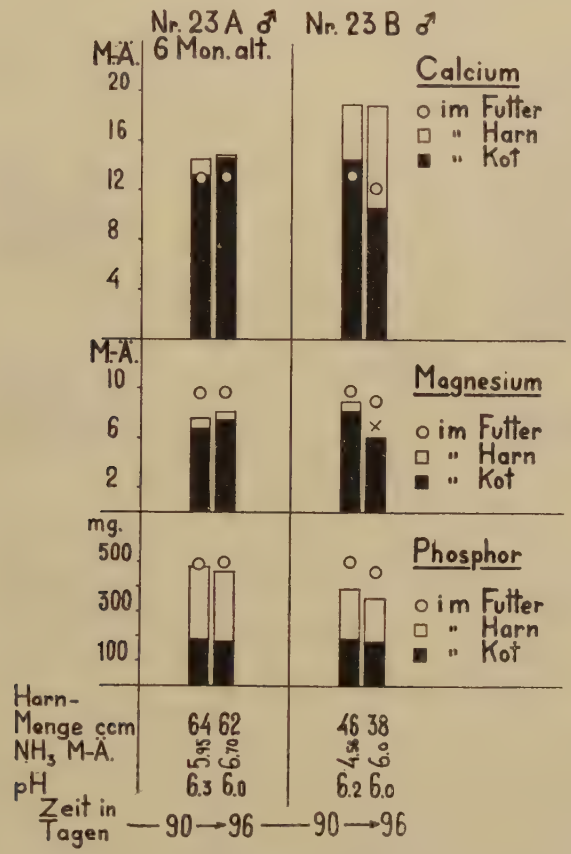


Abb. 21. Mineralbilanz von zwei Tieren aus Gruppe I A. (Vitaminarme Kost mit hoher Magnesiumzufuhr, Steinfrequenz 0 %.)

ist im Gleichgewicht oder das Tier zeigt leichte Mg-Retention, dasselbe gilt für den P-Umsatz. Die mikroskopischen Befunde über die Nieren dieser Tiere sind in Kap. IV angegeben.

Die Diurese ist bei Tier 23 A sehr hoch. Es ist möglich, dass diese erhöhte Durchspülung der Harnwege dazu beiträgt, dass Tier 23 A keine Ca-Niederschläge im Nierenparenchym aufweist, während sie bei Tier 23 B zu finden sind. Die sehr niedrige Oxalsäureausscheidung bei diesen Tieren, sowie der hohe Mg-Gehalt im Harn, erklärt das Fehlen der Oxalatsteine. Der histologische Befund von Tier 23 B lässt indessen deutlich erkennen, dass in dieser Serie ein Risiko für Steinbildung vorgelegen hat.

Bilanzversuch Nr. 3. Tier 38 ♂. Kost I B → II B. Abb. 22.

Bei Beginn des Versuches drei Monate alt. Nach einer Woche auf der betr. Kost in den Bilanzversuch eingesetzt.

Der Ca-Umsatz des Tieres ist so gut wie im Gleichgewicht. Die Harncalciumausscheidung ist hoch und beträgt $^1/_3$ der totalen Ausscheidung. Das Tier zeigt Mg- und P-Retention.

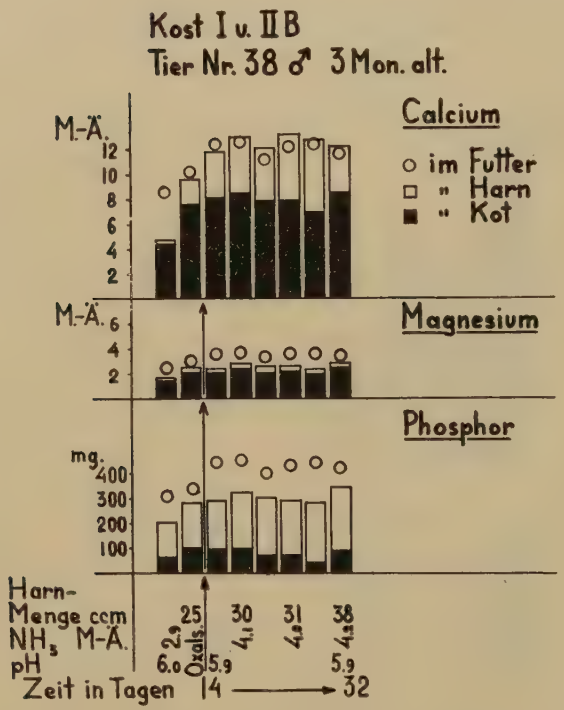


Abb. 22. Mineralbilanz eines jungen Tieres aus Gruppe II B ♂. (Vitaminarme Kost mit mittlerer Magnesiumzufuhr, Steinfrequenz 35 %.)

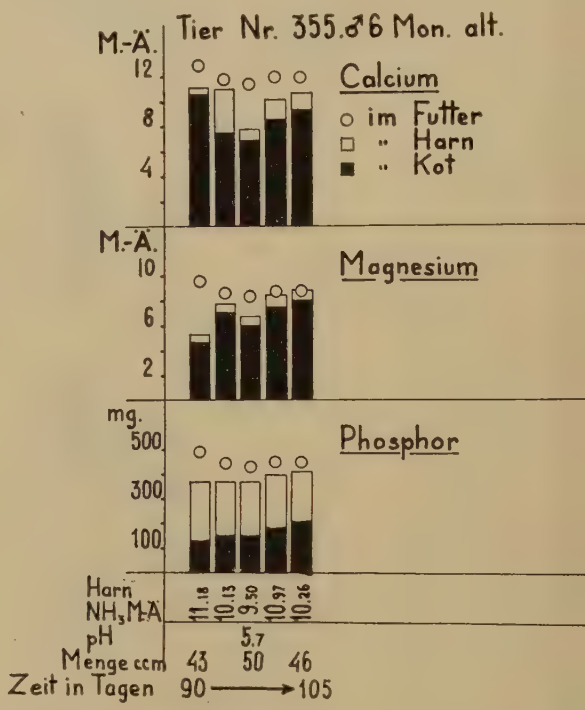


Abb. 23. Mineralbilanz eines 6 Monate alten Tier beim Abschluss eines Fütterungsversuches. Grupp III A ♂. (Vitaminarme, azidotische Kost mit hoh Magnesiumzufuhr. Steinfrequenz 68 %.)

Bilanzversuch Nr. 4. Tier 355 ♂. Kost III A. Abb. 23.

Im Alter von drei Monaten auf die betr. Kost gesetzt. 90 Tage später beginnt der Bilanzversuch. Dieses Tier und die beiden parallel gehenden Tiere aus derselben Gruppe zeigen in ihrer Mineralbilanz ein von den übrigen Serien mit Grundkost I abweichendes Bild. Die Ca-Bilanz ist schwach positiv oder im Gleichgewicht, aber die Ca-Ausscheidung im Harn ist ziemlich hoch. Verglichen mit der azidogenen Form der Grundkost II mit ungefähr dem gleichen Ca- und Mg-Gehalt (215) gibt die Kostform III A eine bedeutend höhere Harncalciumausscheidung als die erstgenannte Kost 215. Die Mg- und P-Bilanz ist nahezu im Gleichgewicht. Die NH_3-Ausscheidung des Tieres ist sehr hoch, was ein gutes Neutralisationsvermögen der Nieren verrät.

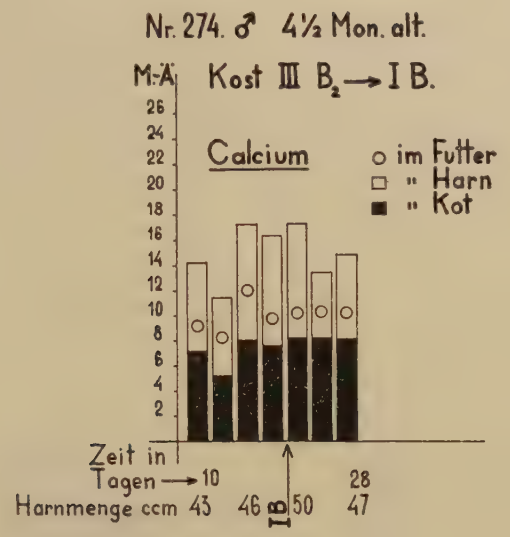


Abb. 24. Die Calciumbilanz eines Tieres bei Übergang von Kostform III B_2 zu Kostform I B.

Bilanzversuch Nr. 5. Tier 274 ♂. Kost III B_2 → I B. Abb. 24.

Im Alter von ca. 4 ½ Mon. in den Versuch eingesetzt. Die Calciumbilanz verhält sich etwas weniger negativ nach dem Übergang von der azidotischen Kost auf die Kost der Serie I. Die Mg- und P-Bilanz ist in diesen Versuchen im Gleichgewicht.

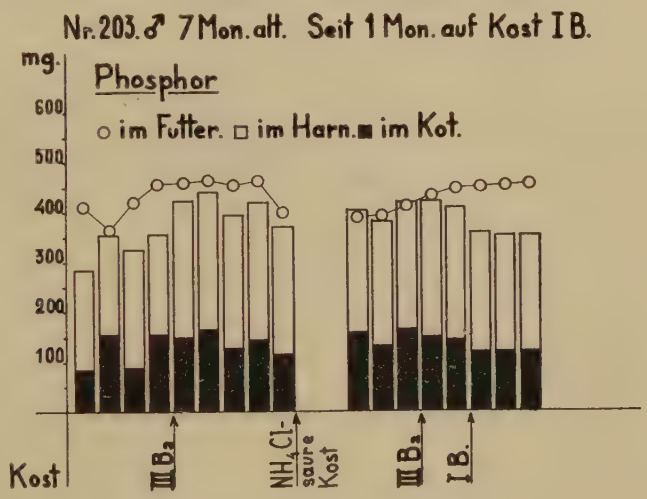


Abb. 25. Die Phosphorbilanz eines Tieres auf der azidotischen vitaminarmen Kostform. Hohe Phosphorsäureausscheidung im Harn. Auf nicht azidotischer Kost P-Retention.

Bilanzversuch Nr. 6. Tier 203 ♂. Abb. 25.

Kost I B → III B_2 → NH_4Cl-saure Kost → III B_2 → I B.

Sechs Monate alt zu Beginn des Versuches. Nach einem Monat auf Kost I B in den Bilanzversuch eingesetzt.

Die P-Bilanz ist unter der azidogenen Kost im Gleichgewicht, dagegen retiniert das Tier unter der nicht azidogenen Kost Phosphor.

Bilanzversuch Nr. 7. Tier Nr. 13 ♂. Abb. 26.

Im Alter von drei Monaten auf Kost II C gesetzt.

Die Ca-Bilanz ist während der ersten drei Versuchswochen im Gleichgewicht, die Ca-Ausscheidung im Harn hoch, gegen Ende der Versuchsperiode stark negative Ca-Bilanz mit > 50 % des gesamten Exkret-Ca im Harn. Die Mg-Bilanz steht im Gleichgewicht, das Tier zeigt eine leicht negative P-Bilanz.

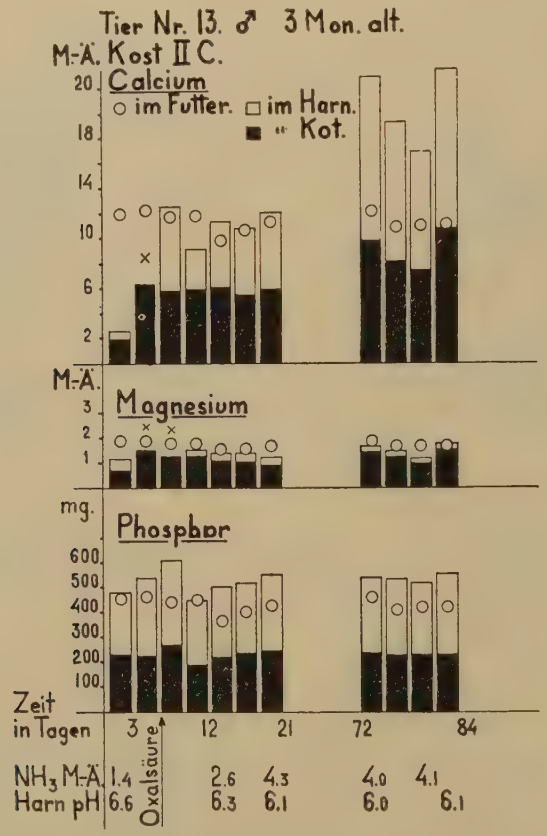


Abb. 26. Mineralbilanz eines Tieres auf magnesium- und vitaminarmer Kost. (Gruppe II C. Steinfrequenz 75 %.) Zu Beginn des Versuches ist der Calciumumsatz im Gleichgewicht, doch hohe Harncalciumausscheidung. Am Ende der Versuchszeit sehr hohe Calciumausscheidung im Harn bei gleichzeitiger negativer Bilanz.

× Analyse verloren gegangen.

Bilanzversuch Nr. 8. Tier 206 ♀. Abb. 27.

Mit diesem und den Parallelversuchen war beabsichtigt, durch sukzessive Änderung in der Kost über den oder die Faktoren, die die negative Ca-Bilanz und die hohe Calciumausscheidung im Harn verursachen, Bescheid zu bekommen.

In einem Alter von sechs Monaten wurde das Tier auf Grundkost I mit variierendem, zeitweise hohem Magnesiumgehalt gesetzt. Mit den hier mitgeteilen Versuchen wurde nach 200 Tagen begonnen.

Eine Herabsetzung des Eiweissgehaltes von 27 auf 12 % sollte den Ca-Bedarf verringern (siehe Kochmann und Petzsch. 1911), brachte jedoch keine Änderung in die Ca-Bilanz, auch ein Zusatz von 10 mg Ascorbinsäure pro Tag und Tier vom 213. bis einschl. 220. Tage hatte keinen Einfluss auf die Ca-Bilanz. Einem der parallel gehenden Männchen, Tier 202, wurde vom 204.—267. Tage an 250 mg Tran pro Tag als besonderer Zuschuss gegeben, zeigte aber immer noch negative Ca-Bilanz mit hoher Ca-Ausscheidung im Harn. Erst eine Erhöhung des Ca-Gehaltes in der Kost (Kost 207) führte eine deutliche Verbesserung der Calciumbilanz mit sich.

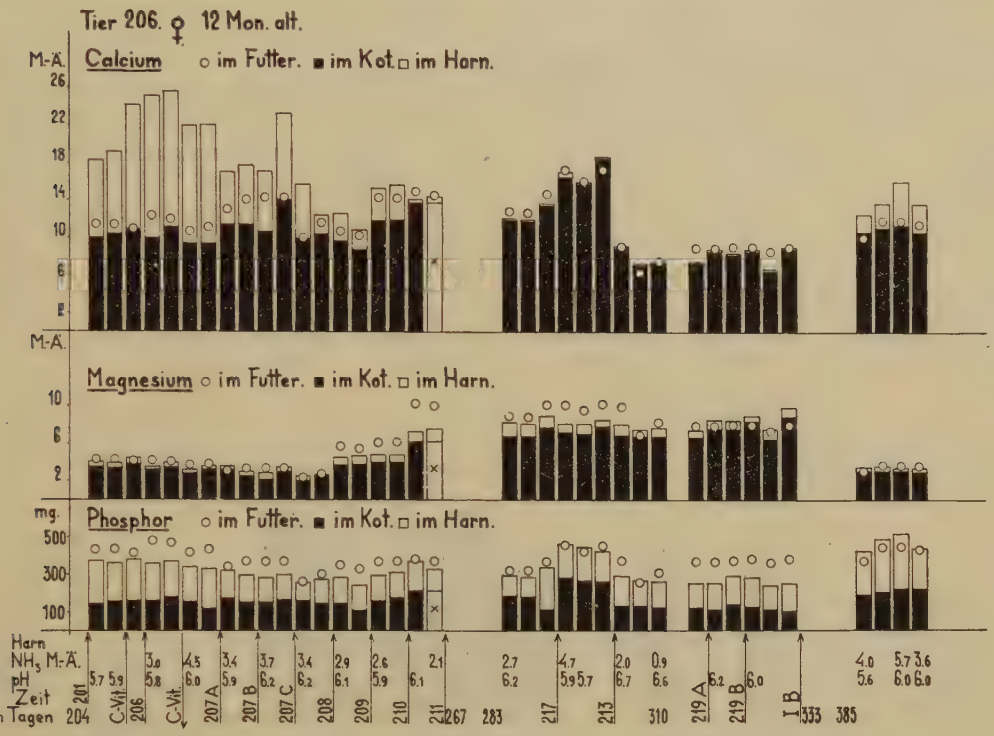


Abb. 27. Versuch, die Ursache der negativen Calciumbilanz aufzuklären. Bei Zufuhr von Calcium oder besser Calcium + Magnesium sinkt die Harncalciumausscheidung. Nach gleichzeitiger hoher Vitaminzufuhr sehr niedriger Calciumgehalt im Harn.

Kostform 201:	1.19 mg Mg/g, sonst wie Kost I B,	27	%	Kasein.
» 206:	Mineralgehalt wie bei 201,	12	»	»
» 207 A:	Zuschuss von 2.4 mg Ca/g, davon $^1/_2$ als $CaCl_2$, $^1/_2$ als $CaCO_3$	12	»	»
» 207 B:	Zuschuss von 2.4 mg Ca/g als $CaCO_3$	12	»	»
» 207 C:	Gleich B + 1 g Arachisöl pro Tag u. Tier	12	»	»
» 208:	Zuschuss von 1.2 mg Ca und 0.7 mg Mg/g, Öl abgesetzt	12	»	»
» 209:	Zuschuss von 2.4 mg Ca und 0.7 mg Mg/g	12	»	»
» 210:	Grundkost I + Salz 110	12	»	»
» 211:	Normalkost	15	»	»

C-Vit. = 10 mg Ascorbinsäure/Tag. ↑ eingesetzt, ↓ abgesetzt.
Kostform 217: Grundkost II: Ca 7.65 mg/g, Mg 2.74 mg/g, P 9.99 mg/g.
217 A u. B geben verschiedenes Harn-pH, sind sonst gleich.
× Analyse verloren gegangen.

Beim Austausch der Hälfte des Ca-Zuschusses gegen eine äquivalente Menge Mg (Kost 208) beobachtete man eine fortschreitende Verbesserung. Nach weiterer Zufuhr von sowohl Ca als auch Mg wurde das Gleichgewicht in der Ca- und P-Bilanz hergestellt. Gleichzeitig fand man eine niedrige Ca-Ausscheidung im Harn und eine anfangs recht starke Retention von Mg. Danach wurden die Tiere auf Normalkost (211) gesetzt und zeigten nach 14 Tagen auf dieser Kost eine leicht positive Bilanz in bezug auf die hier untersuchten Stoffe, eine niedrige Ca-Ausscheidung im Harn und eine im Vergleich zur Ca-Ausscheidung ca. 10-fache Mg-Ausscheidung.

Nach 25 Tagen auf Kost 211 wurde der Calciumgehalt auf 7.65 mg/g Nahrung erhöht, und weitere 9 Tage später wurde das Tier auf Kost 213 (Calciumgehalt 4 mg/g) gesetzt und nach 2 Wochen unter dieser Kost auf Kost 219 übergeführt (Kost 219 hat einen Calciumgehalt von 4 mg/g und gibt ein niedrigeres Harn-pH als Kost 213. Die A- und B-Formen unterscheiden sich nur durch eine etwas verschiedene Azidität). Das Tier ist wärend der ganzen Zeit in Calciumbilanz. Die Harnausscheidung ist die ganze Zeit niedrig. *Erhöhte Calciumzufuhr bei guter Vitaminzufuhr hat also keine erhöhte Harncalciumausscheidung zur Folge.* Nach Erhöhung der Magnesiumzufuhr wird Magnesium eine längere Zeit hindurch retiniert und kommt später ins Gleichgewicht. Unter der calciumarmen Form (219) der Grundkost II zeigt das Tier unter einigen Perioden Tendenz zu negativer Magnesium-Bilanz. Nachdem es 52 Tage auf Kost I B gestanden hat, ist die Calciumbilanz des Tieres wieder negativ mit erhöhter Harncalciumausscheidung, die Magnesiumbilanz ist im Gleichgewicht auf niedrigem Niveau und die Phosphorbilanz ist leicht negativ.

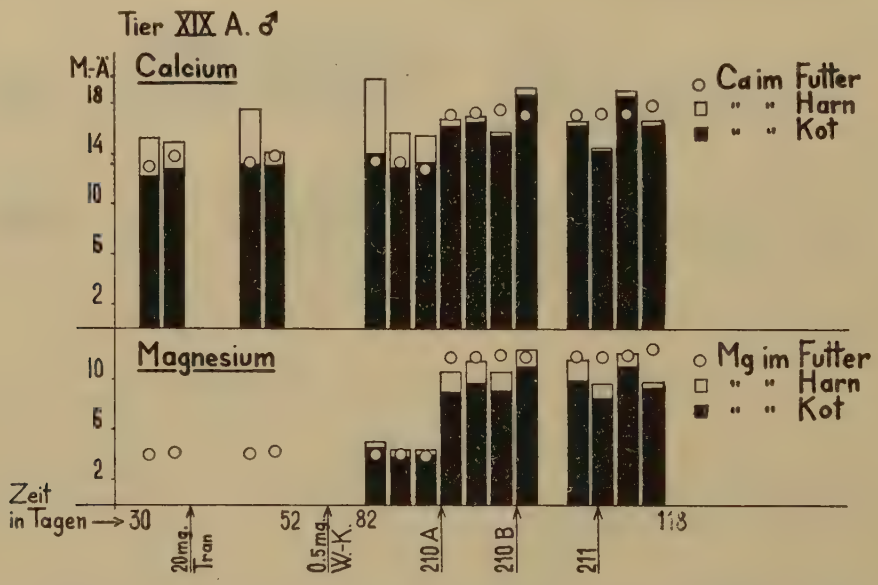


Abb. 28. Auch nach ausreichender A-, D- u. E-Vitaminzufuhr steht die Calciumbilanz erst im Gleichgewicht, nachdem genügend Calcium und Magnesium zugeführt wird.

Bilanzversuch Nr. 9. Tier XIX A ♂. Abb. 28.

Sechs Monate alt auf Kost I B und nach 30 Tagen in den Bilanzversuch eingesetzt.

Der Versuch zeigt, dass der Ca-Umsatz des Tieres nach Zuschuss von Tran (A + D Vit.) und später Weizenkeimlingen (B- + E-Vitamin + Wachstumsfaktor) immer noch gestört ist mit ab und zu hoher Ca-Ausscheidung im Harn. Eine Zulage des Salzgemisches der »Normalkost» (110) (210 A gibt denselben Harn-pH wie Kost I B, 210 B wie Kost 211) führt *unmittelbar*

zu Gleichgewicht im Ca-Umsatz mit niedriger Harn-Ca- und relativ hoher Harn-Mg-Ausscheidung. Die Veränderungen, die die Kost mit dem Salz 110 erfährt, ist eine bedeutende Erhöhung der Mg-Zufuhr (von 1 mg/g auf 2.7 mg/g), sowie eine unbedeutende Erhöhung der Ca-Zufuhr.

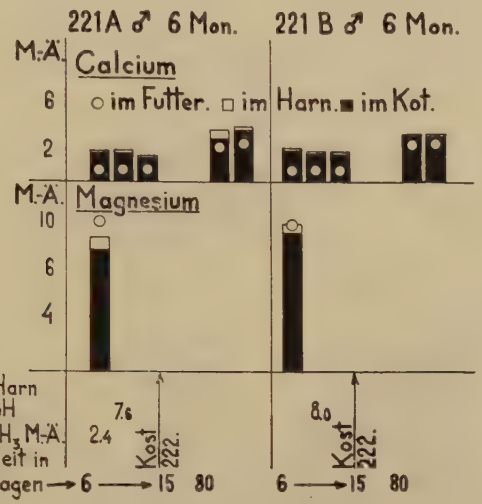


Abb. 29. Reichliche Vitamin- und Magnesiumzufuhr schützt nicht gegen Störungen in der Calciumbilanz, wenn der Calciumgehalt der Kost allzu niedrig ist.

Bilanzversuch Nr. 10. Tier 221 A und B ♂. Abb. 29.

Die Tiere wurden sechs Monate alt auf Grundkost II mit dem Mg-Gehalt der Normalkost (211) aber mit sehr niedriger Ca-Zufuhr (Salz 121) gesetzt. Schon nach sechstägiger Verfütterung dieser Kost reagierten die Tiere mit einer negativen Ca-Bilanz von >100 %, aber das Exkret-Ca fällt hier hauptsächlich auf die Fäkalien, nur ein unbedeutender Teil wird mit dem Harn ausgeschieden. Das Übergewicht an Mg im Vergleich zum Ca führte indessen, wie erwartet, zu Diarrhöe, weshalb der Ca-Gehalt etwas erhöht wurde (Salz 122). Nach ca. zwei Monaten unter dieser letzteren Kost findet man immer noch eine negative Ca-Bilanz. Das eine Tier hat nun eine etwas erhöhte Ca-Ausscheidung im Harn, während diese beim Paralleltier immer noch niedrig ist. Auch bei reichlicher Vitaminzufuhr wird also bei Ca-Mangel eine negative Ca-Bilanz erhalten. Doch handelt es sich bei der vitaminreichen Kost niemals um solche Ca-Verluste wie bei der vitaminarmen Kost (vergleiche die Versuche mit Grundkost I).

Bilanzversuch Nr. 11. Tier 212 A ♂. Abb. 30.

Acht Monate altes Tier, seit zwei Monaten auf Kost 212. Bei Mangel an Mg zeigt das Tier auch bei reichlicher Vitaminzufuhr eine relativ hohe Ca-Ausscheidung im Harn. Ein weiterer Ca-Zuschuss als $CaHPO_4$ verursacht eine Senkung der Harn-Ca-Ausscheidung. Diese hohe Zufuhr von Ca gleichzeitig mit sehr niedriger Mg-Zufuhr scheint indessen nicht gut vertragen zu werden. Von zehn auf diese Weise untersuchten Tieren bekommen vier starke Blutungen von den distalen Teilen des Darms. Die Blutungen stehen sofort, nachdem der Ca-Überschuss durch äquivalenten Mengen Mg ersetzt wird, und die Ca-Ausscheidung im Harn verbleibt niedrig.

Bilanzversuch Nr. 12. Tier 213 A ♂. Abb. 31.

Sechs Monate alt auf Kost 213 gesetzt, nach sechs Wochen für Bilanzversuche verwendet. Das Tier hat leichte Ca-Retention mit niedriger Ausscheidung von Harn-Ca und auch niedriger Mg-Ausscheidung im Harn. Die P-Bilanz ist im Gleichgewicht. Eine erhöhte Zufuhr von Mg als $MgHPO_4$ ändert den Ca-Umsatz nicht, erhöht jedoch die Mg-Ausscheidung im Harn und bewirkt eine leichte Retention von Mg und P. Beim Austausch des Mg-Zuschusses gegen eine äquivalente Menge Ca findet man die volle zugelegte Ca-Menge in den Fäkalien wieder. Die Mg- und P-Bilanz ist im Gleichgewicht, und die Mg-Ausscheidung durch den Harn hält sich höher bei Kost 211 als bei Kost 213.

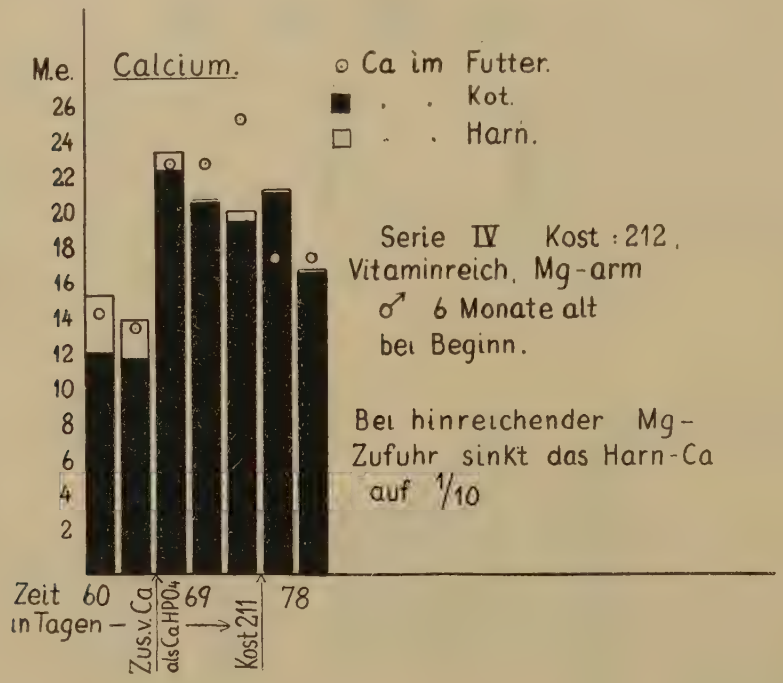


Abb. 30. Auch bei hohen Vitamingaben und einer sonst ausreichenden Calciumzufuhr gesteigerte Calciumausscheidung mit dem Harn bei unzureichender Magnesiumzufuhr. (Kost 212. Steinfrequenz 53 %.)

Bilanzversuch Nr. 13. Tier 215 A und B ♂. Abb. 32.

Sechs Monate alt auf Kost 215 gesetzt, nach sechs Wochen in den Bilanzversuch eingesetzt.

Tier 215 A hat während der zwei ersten Perioden eine Ca-Ausscheidung im Harn, die drei bis fünf Mal grösser ist als die durchschnittliche Ausscheidung für die Normalgruppe (211). Eine Ansäuerung der Kost führt einen höheren Ca-Bedarf und leicht erhöhte Ca-Ausscheidung im Harn mit sich. Dieses ist schon lange bekannt und der Effekt ist hier beabsichtigt (vergl. z. B. Givens und Mendel 1917, Farquarson, Salter, Tibbets, Aub 1931). Das Paralleltier (215 B) hat dagegen eine eben so niedrige Ca-Ausscheidung, wie die Tiere in der Normalgruppe. Es besteht Mg-Retention. Wird der Ca-Gehalt der Nahrung erhöht, sinkt bei Tier A der Ca-Gehalt im Harn, und seine Mg-Retention wird gesteigert. Die P-Bilanz des Tieres ist die ganze Zeit im Gleichgewicht (oder es besteht eine leichte Retention). Nach

Übergang auf Kost 211, die an Ca und Mg dieselben Mengen enthält, wie Kost 215, aber ein Harn-pH von 6.20 gibt (Kost 215: Harn-pH ca. 5.70), bleibt die Harn-Ca-Ausscheidung niedrig, und der Umsatz der drei untersuchten Stoffe steht im Gleichgewicht. Eine Erhöhung der

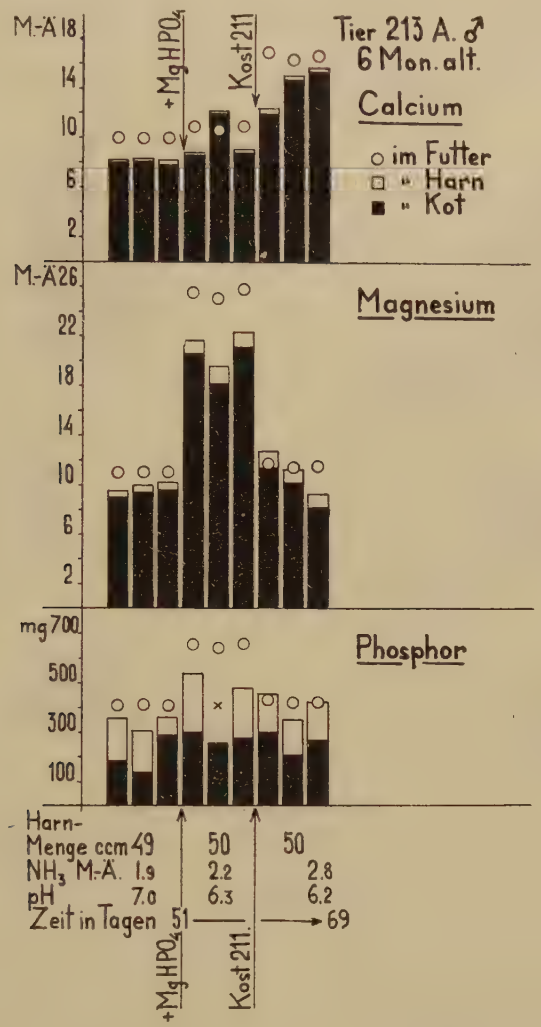


Abb. 31. Calciumretention und niedrige Harncalciumausscheidung bei etwas gesenkter Calciumzufuhr. Die Magnesiumausscheidung im Harn niedrig auf Kostform 213. Hohe Magnesiumzufuhr als $MgHPO_4$ erhöht das Harncalcium nicht. (Kost 213. Steinfrequenz 26 %.)
× Analyse verloren gegangen.

Harn-Ca-Ausscheidung ist bei azidogener Kost zu erwarten (vergl. z. B. Bogert und Kirkpatrick 1922, Dennig und Mitarbeiter 1929). Erstaunlich ist eigentlich, dass die Ca-Ausscheidung nicht höher ist und, nach den Resultaten an Tier 215 B zu urteilen, auch nicht konstant.

Bilanzversuch Nr. 14. Tier 218 A und B ♂. Abb. 33.

Sechs Monate alt auf Kost 218 gesetzt, nach sechs Wochen zum Bilanzversuch herangezogen. Die Kost ist Mg-arm, d. h. sie enthält den gleichen niedrigen Mg-Gehalt wie Kost 212, gibt aber wegen ihres Säureüberschusses (NH_4Cl) ein Harn-pH von 5.5—5.7. Tier A hat in den ersten drei Perioden, mit der Gruppe 211 verglichen, eine 7—10-fache Ca-Ausscheidung

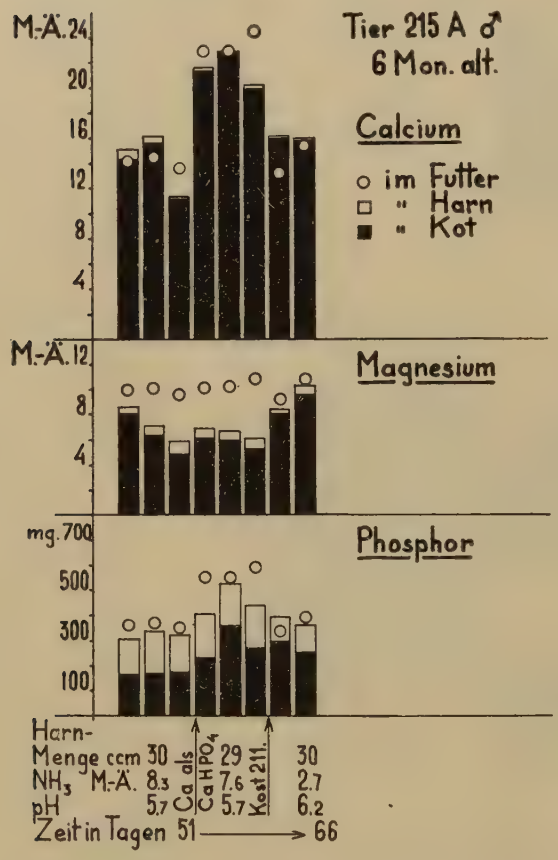


Abb. 32. Ein wenig gesteigertes Harncalcium bei Mangel an starken Basen. Zufuhr von $CaHPO_4$ bei hohen Vitamingaben erhöht nicht die Harncalciumausscheidung. (Kostform 215. Steinfrequenz 27 %.)

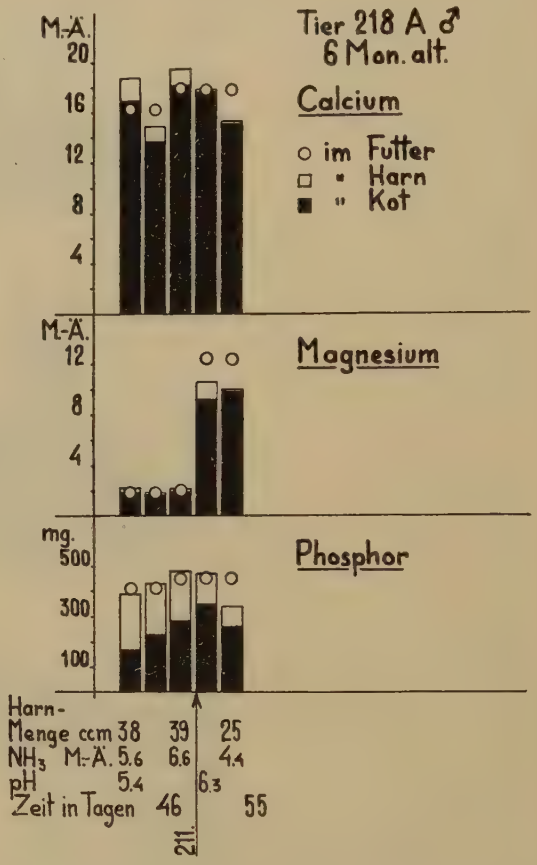


Abb. 33. Gesteigertes Harncalcium bei Magnesiummangel und gleichzeitig azidotischer Kost. (Kost 218. Steinfrequenz 30 %.)

im Harn, sowie eine leicht negative Ca-Bilanz. Tier B hat in einer der drei untersuchten Perioden eine Ca-Ausscheidung, die mehr als das Zehnfache der Ausscheidung in der Normalgruppe beträgt, und negative Ca-Bilanz. In den anderen beiden Perioden ist die Ca-Ausscheidung niedrig. Die Mg-Bilanz ist im Gleichgewicht, auf niedrigem Niveau, und die P-Bilanz zeigt — wie oft bei Zufuhr von HCl im Überschuss — eine Tendenz in negative Richtung. Die Harn-P-Ausscheidung ist doppelt so hoch wie bei Kost 211. Bei Übergang auf Kost 211 findet man die gewöhnliche niedrige Harn-Ca-Ausscheidung, sowie eine leichte Retention von Ca, Mg und — in der letzten untersuchten Versuchsperiode — auch von P.

Bilanzversuch Nr. 15. Tier 219 A und B ♂. Abb. 34.

Sechs Monate alt auf Kost 219 gesetzt, sechs Wochen später beginnt der Bilanzversuch. Die Kost ist relativ Ca-arm (Ca- und Mg-Gehalt wie in Kost 213), gibt aber durch HCl-Überschuss ein Harn-pH von ca. 5.8. Tier A zeigt in einer der drei untersuchten Perioden in der Harn-Ca-Ausscheidung eine zehnfache Erhöhung der Gruppe 211 gegenüber. Die Mg- und P-Ausscheidung ist im Gleichgewicht (bei Tier B eine leicht negative P-Bilanz). Die P-Ausscheidung durch den Harn ist ca. doppelt so hoch wie bei Kost 211. Nach Übergang auf Kost 211 ist eine leichte Retention von Ca, Mg und P zu beobachten.

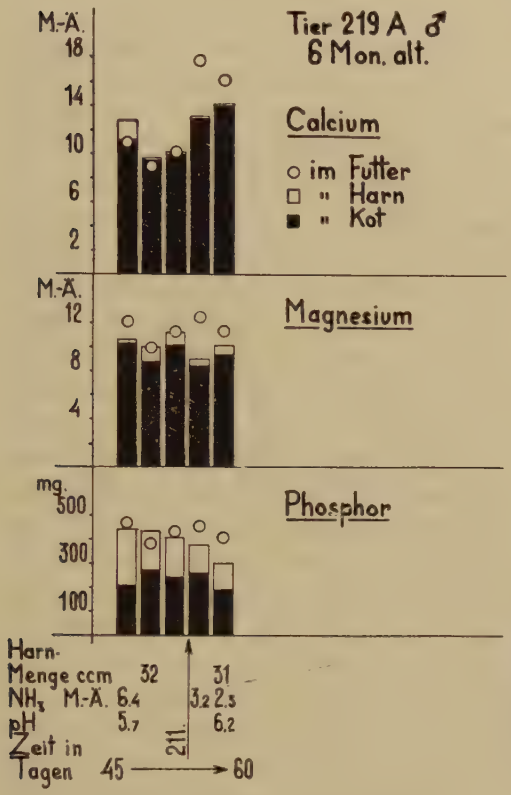


Abb. 34. Bei gesenkter Calciumzufuhr und azidotischer Kost in einer Periode gesteigerte Harncalciumausscheidung. (Kost 219. Steinfrequenz ♂ 17 %.)

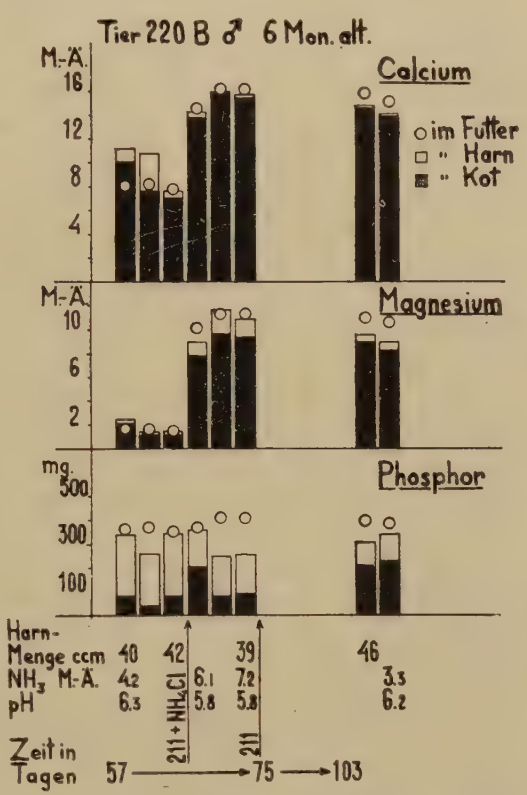


Abb. 35. Bei gleichzeitigem Magnesiumdefizit und gesenkter Calciumzufuhr ziemlich hohe Harncalciumausscheidung. (Kost 220. Steinfrequenz ♀ 13 %.)

Bilanzversuch Nr. 16. Tier 220 A und B ♂. Abb. 35.

Sechs Monate alt auf Kost 220 gesetzt, nach sechs Wochen zum Bilanzversuch herangezogen. In diesem Versuch wurde die Wirkung einer vitaminreichen Kost mit gleichzeitigem Mangel an Mg und relativ niedrigem Ca-Gehalt studiert. Die Harn-Ca-Ausscheidung ist in dem höchst gefundenen Wert ca. 20 Mal so hoch wie diejenige der Normalkost. Die Ca-Bilanz ist deutlich negativ. Die Mg-Ausscheidung im Harn ist, wie erwartet, niedrig. Die P-Bilanz ist überwiegend im Gleichgewicht. Bei Zufuhr von Normalkost, die durch Zusatz von NH_4-Cl azidogen gemacht ist, bekommt man eine gesenkte Harn-Ca- und erhöhte Harn-Mg-Aus-

scheidung, sowie Gleichgewicht in bezug auf diese Stoffe. Die P-Bilanz wird definitiv positiv und zeigt ausserdem im Vergleich mit Kost 220 eine niedrigere Harnphosphor-Faecesphosphor-Quote als Kost 220. Nachdem das Tier einige Zeit auf der gewöhnlichen Kost 211 gestanden hat, zeigt es die für diese Kost charakteristischen Verhältnisse in bezug auf die Ausscheidung von Calcium, Magnesium und Phosphor durch den Harn, sowie eine leichte Retention oder Gleichgewicht in der Bilanz dieser Stoffe.

2. Diskussion über den Calciumumsatz in den Bilanzversuchen 1—16.

Bei der vitaminarmen Grundkost I haben wir in allen Gruppen mit Ausnahme von III A eine negative Calciumbilanz mit sehr hoher Calciumausscheidung im Harn. Vergleichen wir die Calciumbilanz in Gruppe I A und III A, so bewirkt eine Erhöhung der Azidität Gleichgewicht in der Calciumbilanz, im letzteren Falle bleibt die Harncalciumausscheidung jedoch hoch. Bei einer vitaminreichen Kost mit demselben Calcium- und Magnesiumgehalt, wie in den eben besprochenen Kostformen I A und III A (Kostform 211) ist die Calciumbilanz der Tiere im Gleichgewicht bei sehr niedriger Harncalciumausscheidung. Ist die Magnesiumzufuhr zu niedrig wird ein grösserer Teil Calcium durch den Harn ausgeschieden. Dieses deutet darauf hin, dass Calcium und Magnesium bei gewissen Stoffwechselprozessen im Organismus für einander vikariieren können. Sind sowohl Calcium als auch Magnesium in hinreichender Menge vorhanden, wird eine relativ grosse Menge Magnesium durch den Harn ausgeschieden, während die Calciumverbindungen so gut wie ausschliesslich durch den Darm abgehen. Dieses geschieht indessen nur unter der Voraussetzung, dass ein den Calciumumsatz regulierender Faktor in hinreichender Menge vorhanden ist (vergl. Gruppe 211 mit I bezw. III A). Ein Vergleich der Serien I—III mit IV ergibt also: Bei Ermangelung eines oder mehrerer Faktoren in den Serien I—III kommt die Calciumbilanz der Tiere aus dem Gleichgewicht. Es liegt wahrscheinlich eine erschwerte Calciumresorption vor, denn eine Steigerung der Azidität in der Nahrung und eine wahrscheinlich dadurch bedingte Erleichterung der Resorption bringt den Calciumumsatz ins Gleichgewicht. Ebenso ist Gleichgewicht im Calciumumsatz durch Erhöhung der Calciumzufuhr zu erzielen. Es ist deshalb recht erstaunlich, dass weder bei Tier XIX A noch bei Tier 202 (siehe Versuche Nr. 8 u. 9) durch weiteren Tranzuschuss (Tier XIX A 20 mg/Tag, Tier 202 250 mg/Tag) — ausserdem im erstgenannten Versuch nach und nach ein Zusatz von Tran + Weizenkeimlingen — ein Gleichgewicht in der Calciumbilanz erreicht wurde. Erst nach Zusatz eines gut ausbalancierten Salzgemisches (110) zur Kost tritt Gleichgewicht ein. Bei Tier XIX A, das Tran und Weizenkeimlinge erhalten hat, stellt sich unmittelbar nach Zufuhr des Salzgemisches 110 (hoher Ca- und Mg-Gehalt) Gleichgewicht ein, bei Tier 202 mit Zufuhr von Tran allein geschieht die Einstellung kaum rascher als bei adäquatem Salzgemisch allein. Diese Versuche sind indessen nicht direkt vergleichbar. Im Versuch mit Tier 206 (ohne Tranzufuhr) wird der Ca-Zuschuss allein gegeben, wobei die Ca-Ausscheidung im Harn beträchtlich sinkt. Eine Senkung auf das

sehr niedrige Harn-Ca-Niveau, das die Normalkost charakterisiert, wird indessen erst bei gleichzeitiger Mg-Zufuhr erreicht. Das gleiche Verhalten finden wir bei dem Paralleltier 202 (250 mg Tran/Tag). Im Versuch mit Tier XIX A dagegen ist das zugeführte Salzgemisch (110) gleich dem in Kost 211 (mit gutem Calcium- und hohem Magnesiumgehalt). Es liegen deshalb drei Möglichkeiten vor.

1. Die zugeführte Ca-Menge ist in Versuch 202 und 206 bei der gegebenen Mg-Menge nicht ausreichend (1 mg Mg gegenüber 2.7 mg/g bei Kost 210 und 211). Versuch 212 zeigt deutlich, dass die Belastung des Calciumvorrates im Organismus bei Magnesiumdefizit grösser wird, obwohl die Vitaminzufuhr ausreichend ist, sodass infolge dessen eine hohe Ca-Ausscheidung im Harn mit Tendenz zu negativer Ca-Bilanz resultiert. Diesem letzteren Zustand kann man durch erhöhte Ca-Zufuhr entgegenwirken, besser ist es jedoch, den Magnesiumgehalt zu erhöhen.

2. Magnesium wirkt als Co-Vitamin für die Vitamine A und D, und nur bei Anwesenheit von hinreichenden Mengen von Magnesium kann das betreffende Vitamin seine regulierende Wirkung auf den Calciumumsatz ausüben. Gegen diese Annahme spricht die oben angeführte Beobachtung, dass die Calciumzufuhr bei hoher Vitaminzufuhr die durch den Magnesiummangel entstandenen Störungen der Calciumbilanz aufheben kann (vergl. Bilanzvers. 11).

3. Es herrscht Mangel an einem anderen Faktor als A- und D-Vitamin. Dieser Faktor könnte möglicherweise in den Weizenkeimlingen zu suchen sein. Die bekannten Vitamine in den Weizenkeimlingen sind: B_1 und B_2, E, sowie ein wachstumsfördernder Faktor (Euler und Mitarbeiter, l. c.). Mangel an B-Komplex kann kaum als Ursache für die Störungen im Calciumumsatz in Frage kommen, da die Grundkost I durch ihren reichlichen Hefegehalt diese Vitamine in ausreichender Menge enthalten dürfte. Auch ein E-Vitamindefizit ist in diesem Zusammenhang als ursächliches Moment unwahrscheinlich. Nach Goss und Schmidt (1930) werden nämlich Calcium und Phosphor bei E-Vitaminmangel immer noch in normaler Weise gespeichert. Es ist denkbar, dass der wachstumsfördernde Faktor oder ein anderer Faktor regulierend in den Calciumumsatz eingreifen könnte. Am wahrscheinlichsten ist jedoch, dass das Vitamin A oder D oder beide die Mangelfaktoren ausmachen. Der Grundkost I ist absichtlich ein niedriger A- und D-Vitamingehalt gegeben worden. Eine D-Vitaminzufuhr von 1—1.3 I.E./Tag dürfte für eine erwachsene Ratte von 300—350 g mit Recht als allzu niedrig angesehen werden. Zeichen für Xerophtalmie oder inflammatorische Schleimhautveränderungen, wie man sie bei A-Vitaminmangel findet, sind nicht beobachtet worden, auch fanden sich in den Serien I—III keine makroskopisch feststellbaren Zahnveränderungen (vergl. Smith und Lantz 1932). In recht vielen Fällen haben wir jedoch bei Grundkost I, besonders bei Magnesiummangel, eine pathologische Veränderung in den Geschlechtsorganen gefunden, die sich bei den Männchen in Cryptorchismus und bei den Weibchen in rötlicher Verfärbung und bisweilen Kalksalzeinlagerung im Uterus und in den Uterushörnern äusserte. Eine Degeneration der Testis bei A-Vitaminmangel ist bekannt (Evans 1932,

Korenchevsky 1933, Mason 1933). Bei Weibchen haben, wie bekannt, Aberle (1933) und Mason und Ellison (1934) bei A-Vitaminmangel Keratinisierung des Vaginalepithels gefunden (Literatur bei Baumann u. Steenbock 1932). Weiter hat man bei A-Vitaminmangel Sterilität nachweisen können (Wolfe und Salter 1931, Mason 1931, Evans 1932). Med. Lic. S. Genell bin ich zu Dank verpflichtet, weil er zuerst meine Aufmerksamkeit auf die hier genannten Veränderungen im Uterus gelenkt hat. Bei 12 Weibchen aus der Gruppe II C ist die Beschaffenheit des Vaginalepithels an dem Hormonlaboratorium der hiesigen Frauenklinik kontrolliert worden, wobei an 3 Weibchen Daueröstrus gefunden wurde. Im allgemeinen findet man derartigen Daueröstrus bei höchst 5 % der Weibchen im entsprechenden Alter. Auch dieser Befund spricht also für A-Vitaminmangel.

In bezug auf die Phosphatsteine ist ein A-Vitaminmangel zweifellos von Einfluss. *Auch Phosphatsteinbildung ist in meinen Versuchen beobachtet worden bei — aus verschiedenen Gründen — erhöhter PO_4-Ionenkonzentration im Harn, und es ist ziemlich wahrscheinlich, dass bei der Calciumsteinbildung überhaupt ein und derselbe Faktor seinen Einfluss geltend macht.*

Von der Bearbeitung des Rachitis- und Osteomalacieproblemes weiss man weiterhin sehr wohl, dass eine durch D-Mangel verursachte Störung im Calciumumsatz mit negativer Calciumbilanz, durch eine erhöhte Calciumzufuhr aufgehoben werden kann. Higgins (1934), der bei A-Vitaminmangel Phosphatsteine beobachtet hat, findet dagegen keine Steine »withdrawing the other vitamins from the diet», insofern Vit. A + D gegeben werden, auch nicht bei Entziehung von Vitamin D. Lelesz und Przezdziecka (1935) haben gezeigt, dass bei Mangel an einem der Vitamine A, B oder D oder bei Mangel an Calcium oder Phosphor oder auch an Vit. A +D und Vit. A und Phosphor keine Phosphatsteine auftreten. Defizit an Vitamin A und Calcium + Phosphor verursachte nach langer Versuchszeit Steinbildung. Bliss' (1933) Versuche sind schon vorher (S. 11) genannt und Hou (1935) fand an 50 % seiner Tiere Steine bei A-Vitaminmangel, auch wenn die Kost normale Mengen an D-Vitamin enthielt.

Mit Rücksicht auf die Veränderungen an den Geschlechtsorganen, die die Tiere in den magnesiumarmen Gruppen in den Serien I—III zeigten, sowie in Anbetracht der Beobachtung Ishidas (1933) über den Einfluss von Karotinzufuhr, wobei eine negative Calciumbilanz wieder positiv wurde, halte ich es für möglich, dass A-Vitaminmangel auch als Ursache für die Störungen im Calciumumsatz unter der alten Grundkost beitragen kann.

Weitere Versuche erwiesen sich indessen als notwendig.

3. Bilanzversuch Nr. 17.

8 Männchen mit unbalancierten Calciumumsatz (ca. 6 Wochen auf Kost I B gestanden), wurden auf Kost 210 A (Grundkost I mit 27 % Kasein + Salz 110, Harn-pH ca. 5.8) übergeführt. Hierzu wurde ein Zuschuss von verschiedenen Vitaminen gegeben. Die Resultate gehen aus Tabelle 10 hervor.

TABELLE 10.

Calciumausscheidung im Harn bei Grundkost I, teils mit Salz 14 (Kostform IB) teils mit Salz 110 + verschiedene Vitaminzuschüsse. Calcium in Normalität.

	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III		Gruppe IV	
Tier	K_1	K_2	a	b	d	e	f	g
Kostform	I B		I B		I B		I B	
	0.0172	0.0669	0.0695	0.1218	0.1212	0.1223	0.0770	0.0781
	0.0084	0.0099	0.0695	0.1156	0.0711	0.0874	0.0061	0.1122
	0.0270	0.0092			0.0989	0.1133	0.0101	0.0078
Kostform	210 A ohne Zuzatz		210 A + 5 g Karotten/Tag		210 A + 0.05 g Weizenkeimöl/Tag		210 A + 1 E D-Vit. pro g Kost	
	0.0154	0.0132	0.0087	0.0098	0.0151	0.0092	0.0058	0.0080
	0.0144	0.0116	0.0087	0.0093	0.0327	0.0181	0.0082	0.0083
	0.0139	0.0136	0.0186	0.0082	0.0137	0.0099		
Kostform	210 B nach 6 Tagen		210 A + 1 γ β-Carotin pro 1 g Kost		210 A + 0.5 g Weizenkeime			
	0.0235	0.0640	0.0062	0.0079	0.0160	0.0107		
	0.0099	—	0.0136	0.0086	0.0195	0.0081		
			0.0062	0.0064	0.0093	0.0055		
Kostform	211		210 A + 50 mg Tran/Tag					
	0.0040	0.0008	0.0118	0.0073				
	0.0007	0.00023	0.0115	0.0070				
			0.0101	0.0061				
Kostform			210 B + Tran n. 3 Wochen		210 B + 0.5 g Weizenkeime n. 3 Wochen		210 B + D Vitamin n. 12 Tagen	
			0.0071	0.0044	0.0082	0.0059	0.0052	0.0113
			0.0037	0.0040	0.0050	0.0027	0.0030	0.0066
			0.0070	0.0053	0.0083	0.0039	0.0034	0.0101
Kostform			210 B + Tran + 0.5 % Hagebuttenmehl		210 B + Weizenkeime + 0.5 % Hagebuttenmehl			
			0.0069	0 0041		0.0044		
			0.0073	0.0036		0.0038		

Totalkost I B: Grundkost I + Salz 14; 27 % Kasein. Harn-pH 5.8.
» 210 A: » I + » 110; 27 % » » » ca. 5.8.
» 210 B: » I + » 110; 15 % » $NaHCO_3$-Zuschuss. Harn-pH ca. 6.2.

Calciumausscheidung. Kost I B. Tier c: 0.0352, 0.0206; Tier h: 0.0050; Tier i: 0.

Gruppe I. *Ohne Vitaminzuschuss.*

Die Calciumausscheidung im Harn ist höher als bei Normalkost, auch nach Überführung der Tiere auf Kost 210 B (Grundkost I, 15 % Kasein, Salz 110, Harn-pH ca. 6.2). Erst nach Einsetzen der Normalkost 211 zeigen die Tiere die für diese Kost charakteristische niedrige Calciumausscheidung im Harn.

Gruppe II—IV. *Mit Vitaminzuschuss.*

Kost 210 A + Karotin oder + D-Vitamin (bestrahltes Ergosterol) senkt in beiden Fällen die Calciumausscheidung auf ein Niveau, das unbedeutend höher liegt als das der Normalkost. Ein Austausch von Karotin gegen Tran in Serie II verändert die Harncalciumausscheidung nicht. Auch ein Zuschuss von Weizenkeimöl verändert das Harnkalkniveau nicht. Auf Kost 210 B haben die Tiere dieselbe niedrige Calciumausscheidung im Harn, wie auf Kost 211, gleich, ob der Vitaminzuschuss als Tran, Weizenkeimlinge oder D-Vitamin gegeben wird. Ein Zuschuss von Hagebuttenmehl führt keine weitere Senkung mit sich. Die Versuche zeigen also, dass die Kost mit adäquater Mineralzufuhr, sowie Zuschuss von A- oder D-Vitamin die Harncalciumausscheidung auf das Niveau der Ausscheidung bei der Normalkost senkt. Die Versuche entscheiden also nicht, welches der Vitamine neben Ca-Mg-Mangel die Störungen im Calciumumsatz verursacht.

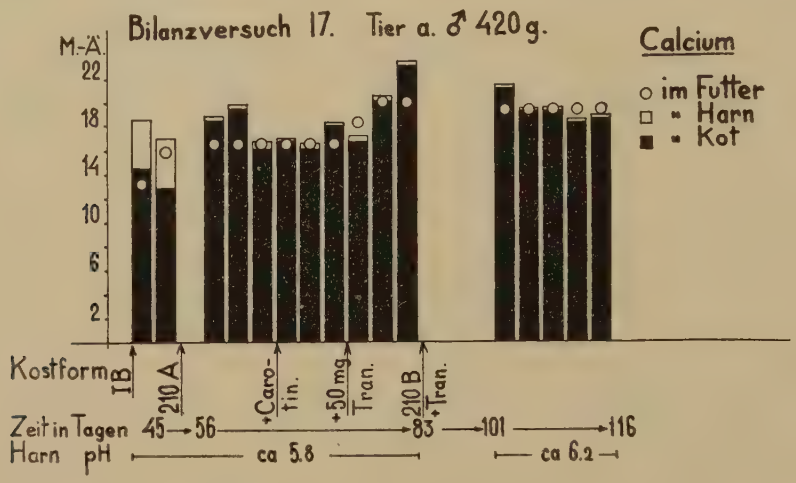


Abb. 36. Versuch über A-Vitamin-(Carotin-) Zufuhr. Gleichzeitig mit Kostform 210 A wird 5 g Karotten/Tag verfüttert.

Berücksichtigt man die Veränderungen in den Geschlechtsorganen, sowie den niedrigen D-Vitamingehalt in der Grundkost I, ist eine kombinierte latente A + D-Avitaminose am wahrscheinlichsten und hier auch beabsichtigt. Aus Versuch 17 geht jedoch, wie vorher aus den Fütterungsversuchen Serie I—IV, deutlich hervor, dass für die Ratte eine ausreichende und gut ausbalancierte Mineralzufuhr als Gegengewicht für Störung im Calciumumsatz der wichtigste Faktor ist. Mangelt es an Magnesium und Calcium, kann eine hohe Vitaminzufuhr diesen Mangel nicht beseitigen. Wie schon vorher hervorgehoben ist, bilden sich aber grössere Steine und gravere Nierenschädigungen unter dem Einfluss eines gleichzeitigen Vitamindefizits.

4. Über negative Calciumbilanz.

Bauer, Albright und Aub (1929) meinen, dass das aus dem Skelettsystem mobilisierte Calcium für den Aufbau desselben nicht wieder verwendet werden kann. Diese Auffassung gewinnt auch durch meine eigenen Versuche an Wahr-

scheinlichkeit. Bei allzu niedriger Zufuhr von fettlöslichen Vitaminen bedarf es mehr Calcium als bei adäquater Vitaminzufuhr. Wird der Calciumumsatz auf Grund eines solchen kombinierten Vitamin-Mineralmangels gestört, so geschieht

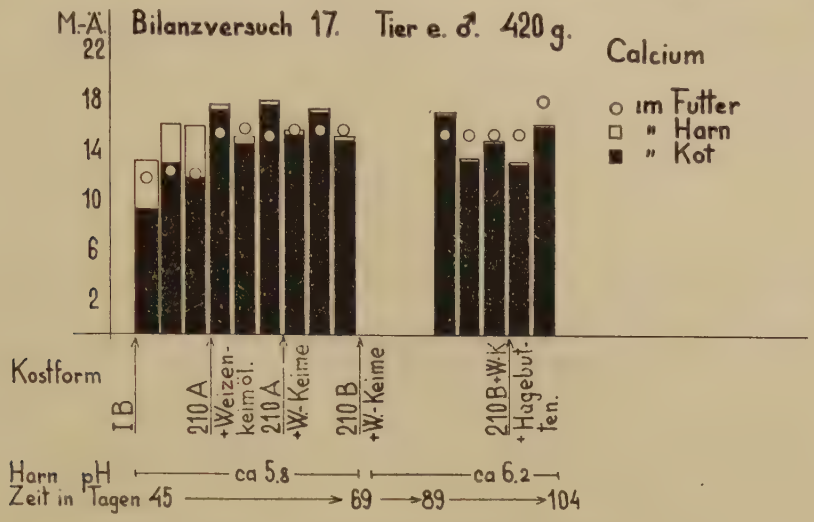


Abb. 37. Versuch über E-Vitaminzufuhr.

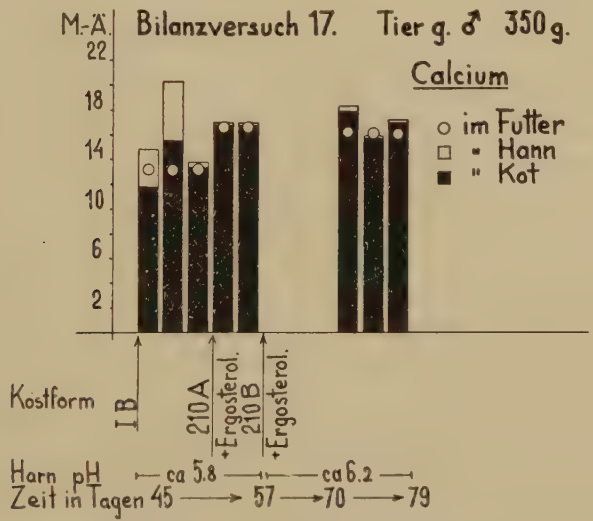


Abb. 38. Versuch über Zufuhr von D-Vitamin (bestrahltes Ergosterol).

offensichtlich eine Mobilisierung des Skelettkalkes weit über den Bedarf hinaus, und diese ungeregelte Mobilisierung des Skelettkalkes führt zu einer negativen Calciumbilanz mit hoher Calciumausscheidung mit dem Harn. Auch bei gutem Zugang an fettlöslichen Vitaminen bekommt man bei unzureichender Calciumzufuhr eine negative Calciumbilanz. Enthält inzwischen die Kost in diesem letzteren

Falle hinreichende Mengen starker Basen und Magnesium, muss die Calciumzufuhr, verglichen mit derjenigen bei Normalkost, schon beträchtlich gesenkt werden, um eine negative Calciumbilanz hervorzurufen. Die Ausscheidung fällt in diesem Falle so gut wie ausschliesslich auf die Faeces, und eine Mobilisierung des Skelettkalkes über den Bedarf hinaus scheint kaum vorzukommen. Der Calciumverlust ist in diesem Falle auch bedeutend geringer als bei vitaminarmer Kost. Die Auffassung von Bauer u. Mit. scheint also nur unter speziellen Verhältnissen gültig zu sein.

5. Magnesiumumsatz.

Die Magnesiumausscheidung scheint im grossen ganzen der Zufuhr zu folgen. Bei sehr niedriger Magnesiumzufuhr finden wir so gut wie alles Exkretmagnesium in den Fäkalien, und die Harnmagnesium-Ausscheidung sinkt beträchtlich. Dieses kann zweierlei Ursachen haben. Entweder kann das Tier Magnesium, das nicht in Form von anorganischem Salz zugeführt wird, nicht resorbieren — und das ist recht unwahrscheinlich — oder wird die in diesem Falle resorbierte Menge so gut wie ausschliesslich durch den Darm ausgeschieden. Es soll hier an die Rolle des Magnesiums als Co-Enzym bei mehreren bekannten Prozessen erinnert werden. (Siehe v. Euler, Nilsson u. Auhagen 1931: »Über die Funktion des Magnesiums beim enzymatischen Kohlehydratabbau» und Erdtmans Arbeiten 1927—28 über die Aktivierung der Phosphatasen durch Magnesium. Weiter Jennes und Kay 1931). Holmberg (1935) hat weiter zeigen können, dass die Anwesenheit von Magnesium für die Wirksamkeit der Darmphosphatasen notwendig ist. Es ist deshalb möglich, dass der Darm bei niedriger Magnesiumzufuhr das Magnesium ausnutzt, auch auf die Gefahr einer deletären Wirkung auf die Nieren hin.

Bei sowohl niedriger als auch reichlicher Vitaminzufuhr bewirkt Magnesiummangel eine erhöhte Calciumausscheidung mit dem Harn. *Bei gutem Zugang an Magnesium und dem oder den Vitaminen, die den Calciumumsatz regulieren, wird eine beträchtliche Menge Magnesium mit dem Harn ausgeschieden, während die Calciumausscheidung sehr niedrig ist (manchmal = 0).*

6. Phosphorumsatz.

Die meisten Formen der Grundkost I verursachen eine P-Retention mit gleichzeitiger hoher Calciumausscheidung. Man kann sich dabei teils eine Umlagerung des tertiären Calciumphosphates der Knochen in sekundäres, teils eine Speicherung von Magnesium- anstatt Calciumphosphat denken. Burns und Henderson (1935) vermuten unter den Mineralbestandteilen des Skelettes ein Calcium- oder Magnesiumphosphat, das nicht tertiär ist. Coppo (1935) hat bei Knochenanalysen »invertierte» Variationen im Prozentgehalt des Calciums und Magnesiums gefunden, während sich der Phosphorgehalt mehr konstant verhält. Um diese Frage zu be-

leuchten, habe ich eine vergleichende Untersuchung über den Calcium-, Magnesium- und Phosphorgehalt in den Knochen, teils an Tieren unter Normalkost, teils an Tieren unter der Grundkost I mit hohem Magnesiumgehalt vorgenommen.

Versuche.

Sechs Weibchen wurden während der Gravidität und Laktation auf Kost I B und danach zwei Monate auf Kost I A (Gruppe E) gesetzt. Fünf Weibchen wurden während der Gravidität und Laktation, sowie weitere zwei Monate auf Kost 211 (Gruppe 211) gesetzt. Nach abgeschlossenem Versuch wurden die Tiere getötet. Beide Femur wurden herauspräpariert und nach Fischler (1931) behandelt (durch 24-stündige Behandlung mit 2 % KOH von Muskeln und Bindegewebe befreit, mit Wasser gewaschen und durch sukzessive Extraktion mit Alkohol, Äther und Chloroform im Soxhlet von Fett befreit).

Die gefundenen Werte sind in Gewichtsprozent des extrahierten Knochens angegeben.

	E		211	
	M.	σ	M.	σ
Ca	25.9	± 0.11	27.7	± 2.5
Mg	0.43	± 0.07	0.55	± 0.08
P	9.2	± 2.3	9.5	± 3.7

Die Versuchsresultate geben in diesem Falle kaum einen Beleg für die Richtigkeit der oben genannten Theorie. Der Phosphatgehalt ist weitaus niedriger als ihn Burns (1933) gefunden hat und sehr variierend, was nicht erklärlich ist.

Zufuhr von starken Mineralsäuren scheint eine erhöhte Ausschwemmung von Phosphorsäure aus dem Organismus zu bewirken, indem eine vorher vorhandene Phosphorretention aufgehoben wird (Fitz, Alsberg u. Henderson 1907, Goto 1918). Zucker (1921) hat bei Versuchen am Menschen gefunden, dass Zufuhr von Säure eine Überführung von sowohl Calcium als auch Phosphor in den Harn verursacht, während deren Bilanz unverändert bleibt.

Unter dem Einfluss der verschiedenen Formen der Grundkost II hat die Phosphorbilanz kaum etwas von Interesse. Gewöhnlich befindet sie sich im Gleichgewicht oder man konstatiert eine leichte Phosphorretention. Eine vermehrte $MgHPO_4$-Zufuhr bei einer relativ calciumarmen Kost gibt eine unbedeutende Erhöhung der Phosphorausscheidung im Harn, aber auch eine etwas stärkere Retention (213). Die azidogene Kost (215) bewirkt eine leichte Steigerung der Harnphosphor-Fäkalienphosphor-Quote im Vergleich zu Kost 211, was ja zu erwarten

ist. Auf Kost 218 und 219, die durch NH_4Cl-Zusatz azidogen gemacht sind und gleichzeitig Mangel an Mg bzw. Ca haben, zeigt keines der Tiere Phosphorretention, eher eine Tendenz zu leicht negativer Phosphorbilanz in Übereinstimmung mit dem eben gesagten. Werden die Phosphate überwiegend in Form von Alkaliphosphaten zugeführt, bekommt man eine starke Erhöhung der Harnphosphor-Fäkalienphosphor-Quote, mit anderen Worten, die leichtlöslichen Alkaliphosphate werden leichter resorbiert als die Erdalkaliphosphate. Diese Tatsache war schon vorher bekannt, Bertram (1878), wie auch Otto (1932) haben eine erhöhte Phosphorausscheidung im Harn bei phosphorreicher aber calciumarmer Kost gefunden.

7. Die Beziehungen zwischen Calcium-, Magnesium- und Phosphorumsatz.

Bei vitamin- und magnesiumreicher Kost mit ausreichendem Calciumgehalt kommt in meinen Versuchen $^1/_8$—$^1/_6$ der totalen Magnesiumausscheidung auf den Harn. Senkt man den Magnesiumgehalt in der Nahrung unter Beibehaltung einer reichlichen Vitaminzufuhr, kann die Calciumausscheidung im Harn auf mehr als das Zehnfache gesteigert werden. Bei vitaminarmer Kost ist die Harncalciumausscheidung hoch auch in den Fällen, wo die Calciumbilanz im Gleichgewicht steht (III A) und die Magnesiumzufuhr hoch ist, höher als durch die Azidität der Kost erklärt werden kann. (Vgl. Gruppe 215.)

Enthält die Kost dagegen fettlösliche Vitamine und Magnesium in ausreichenden Menge, wird bei einem Harn-pH von 6.2 weniger als 1 % der zugeführten Calciummenge durch den Harn ausgeschieden. Es wäre sicherlich unrichtig anzunehmen, dass nur diese unbedeutende Menge Calcium den Organismus passiert hat. Senkt man die Calciumzufuhr auf $^1/_6$ derjenigen der Normalkost unter Beibehaltung der Magnesium- und Vitaminzufuhr, gerät das erwachsene Tier in negative Calciumbilanz. Da bei guter Zufuhr von resorbierbaren Calciumverbindungen eine derartige negative Calciumbilanz nicht eintritt und da weiter Zufuhr von Calciumsalzen in gewissen Fällen auch eine vorher vorhandene negative Calciumbilanz aufhebt, muss man auch eine Resorption von wenigstens einem Teil des zugeführten Calciums voraussetzten. Und weil so gut wie die ganze Calciummenge in diesem letzteren Falle in den Fäkalien wiedergefunden wird, muss man, wie es wohl im allgemeinen geschieht, auch eine Wiederausscheidung des Calciums durch den Darm voraussetzen. Diese Ausscheidung dürfte doch, wenigstens beim Hund, durch den Dünndarm stattfinden. (Vergl. hierzu Nicolaysens Versuche am Hund, die eine Calciumausscheidung durch das Colon unwahrscheinlich machen.)

Wird das Calciumsalz dagegen durch Injektion direkt in das Blut gebracht (Christiansen 1936) oder der Blutkalkspiegel durch Zufuhr von Parathyreoideahormon erhöht, bekommt man eine — oft rasche — Steigerung des Blutcalciums über das Normalniveau hinaus. Hierbei wird ein grosser Teil des Calciums durch die Nieren ausgeschieden.

Mit Nicolaysen (1934) schliesse ich mich deshalb der Auffassung an, dass die Niere eine Calciumschwelle hat, welche nach den Versuchen von Albright und Ellsworth

(1929) für den Menschen bei einem Calciumniveau von 8.5 mg % Blutcalcium zu liegen scheint.

Weitere Versuche über die Calciumresorption und -Exkretion, unter Berücksichtigung aller den Calciumumsatz beeinflussenden Faktoren (z. B. A-, B-, C- und D-Vitamin, sowie Magnesiumzufuhr, ev. Leberregulation) scheinen erforderlich zu sein, bevor wir uns bestimmt über die Ausscheidungswege des Calciums äussern können.

Guillaumin (1931) findet am Menschen folgendes: Im Gegensatz zum Calcium, das zum grössten Teil mit den Faeces eliminiert wird, wird ein grosser Teil des Magnesiums mit dem Harn ausgeschieden, nach Bertram 43 %, nach Lematte 78 %. Die Ausscheidung ist bei gesunden Personen unter gemischter Kost höchst variierend, 50—200 mg/Tag (Guillaumin), 32.5—307 mg, Mittelwert 103 mg/Tag (Walker u. Walker 1936). Diese Variationen sollen nach Guillaumin der Stickstoffausscheidung parallel gehen. Kochmann und Petzsch äussern sich in ihren oben zitierten Versuchen sehr vorsichtig über den Magnesiumumsatz. Aus ihrer Schlussfolgerung möchte ich folgendes anführen: »Vielleicht ist es auffallend, dass in den Versuchsperioden, in denen das Tier Kalk ansetzte oder im Gleichgewicht war, die Urinwerte der Magnesia relativ hohe wurden und etwas über 30 % betrugen, während sie unter sonst gleichen Bedingungen wesentlich niedriger waren. Man könnte sich die Vorstellung machen, dass die Kalkzulagen, die Gleichgewicht bedingen, die Anwesenheit der Magnesia im Kot oder die Ausscheidung in den Darm unnötig machen» und weiter: »Man gewinnt höchstens die Anschauung, dass unter besonderen Umständen die Magnesia den Kalk in seiner Tätigkeit unterstützen und bis zu einem gewissen Grade vertreten könnte.»

Über die Beziehungen des Calciums und Magnesiums zueinander stehen widersprechende Angaben einander gegenüber. Seit Malcolms Untersuchung (1905) haben mehrere Verfasser bei Eingabe von Magnesiumsalzen eine erhöhte Calciumausscheidung mit dem Harn gefunden (Mendel und Benedict 1909, Hart und Steenbock 1913, Stransky 1915, Magnus-Levy 1928, Béhal 1928, Palmer, Eckless und Schutte 1928). In Malcolms, sowie in den meisten anderen Versuchen, ist Magnesium in Form von Chlorid oder Sulfat gegeben worden, d. h. als ein azidogenes Salz, was im allgemeinen eine erhöhte Calciumausscheidung zur Folge hat.

Běcka (1929), der dem Magnesium eine leitende Rolle bei dem Calcium-Magnesiumumsatz zuschreiben will, hat eine erhöhte Calciumausscheidung mit dem Harn bei $MgCl_2$-Gaben, dagegen eine gesenkte Harncalciumausscheidung bei Gaben von $Mg(OH)_2$ gefunden. In Übereinstimmung mit meinen Resultaten haben vorher Kochmann und Petzsch (1911), Underhill, Honeij und Bogert (1920), Watchorn (1926) und Pribyl (1929) keine Austreibung des Calciums aus dem Organismus durch Gaben von Magnesium feststellen können. Pribyl folgert: »L'acidité des composés magnésiens joue un rôle très important dans le métabolism du calcium. L'apport de l'acide d'étermine toujours des pertes de calcium, mais on n'a pas constaté un rapport directement proportionel. Mes expériences me permettent de conclure

que l'ion magnésien ne peut être considéré comme antagoniste dans le métabolism du calcium.»

Da Watchorn in ihren Versuchen bei hoher Magnesiumzufuhr Steine findet, Verf. bei niedriger, können diese scheinbar diametral entgegengesetzten Bedingungen vielleicht doch vereinigt werden, wenn man ein Zusammenwirken zwischen Calcium und Magnesium sowohl zum Guten als auch zum Schlechten annimmt.

Durch das Studium über das Rachitisproblem ist es wohl bekannt, dass eine Calciumzufuhr bei der Rachitisform mit hoher Calcium-Phosphor-Quote das Krankheitsbild verschlechtert (siehe u. a. Schultzer 1928, Hess u. Mitarb. 1929—30) aber dagegen hilft sie bei der entgegengesetzten Rachitisform mit niedriger Calcium-Phosphor-Quote. An Kälbern, die mit so calciumarmer Kost ernährt worden waren, dass sie Störungen im Skelett und Nervensystem auf Grund einer Hypocalciämie aufwiesen, konnten Huffman, Robinson, Winter und Larson (1930) durch Zusatz von 3—5 % Magnesiumsalz zum Futter eine sichere Verbesserung des Rachitisbildes erreichen. Dabei wurde das Magnesium, wie ausgeführte Stoffwechselversuche erwiesen, kaum gespeichert, sondern ausgeschieden und zwar zum geringeren Teil mit dem Harn, zum grösseren Teil mit den Faeces. Andrerseits erhielten McCollum u. Mitarb. (1926) typische Rachitis von niedrigem Phosphattypus an Tieren durch Zusatz von 1—4 % $MgCO_3$ zur Kost und Meyer zu Hörste (1932) hat zeigen können, dass $MgCO_3$, einer sonst nicht Rachitis erzeugenden Kost zugesetzt, am Hund und an der Ratte eine Rachitis vom »Phosphattypus» herbeiführt in ähnlicher Weise, wie Zufuhr von $CaCO_3$. Die gleiche Beobachtung haben auch Mouriquand, Leulier und Roche (1931) und Roche (1932) gemacht.

Der Gehalt der Kost an Calcium und Magnesium an sich ist indessen für die Zufuhr zum Organismus nicht bestimmend, sondern die betreffenden Stoffe müssen dem Körper auch in einer solchen Form und unter solchen Bedingungen verabfolgt werden, sodass sie wirklich resorbiert werden können.

Bei der Fütterung von Schweinen soll nach Weiser und Zaitschek (1928) ein gewisser Alkaliüberschuss vorhanden sein. Gibt man indessen zu viel $CaCO_3$, wird sowohl Calcium als auch Phosphor schlecht ausgenutzt, und die Tiere bekommen Rachitis.

Nach mir ist es Mizuno (1935) gelungen, durch Mg-freie Diät Oxalatsteine an Ratten hervorzurufen. Steine wurden in den Fällen erhalten, wo die Kost gleichzeitig 10 % (!) $CaCO_3$ oder Calciumlaktat enthielt. Wurde dagegen Calcium in Form von Phosphat, Glycerinophosphat oder Glukonat gegeben, bildeten sich keine Steine. Der Harn war bei den steinbildenden Tieren alkalisch mit hoher Ca-Ausscheidung. Bei Tieren mit leicht resorbierbarem Calcium in der Nahrung war der Harn sauer mit niedrigem Calciumgehalt. Dieses Verhalten deutet meiner Ansicht nach darauf hin, dass die ungeheuer hohe Calciumzufuhr in basischer Form die Calciumresorption erschwert und dadurch Störungen im Calciumumsatz herbeigeführt hat.

Betrachtet man sowohl Watchorns als auch Mizunos Versuche von dem eben genannten Gesichtspunkt, findet man meiner Ansicht nach die Erklärung für die Entstehung von Steinen in deren Experimenten. In Watchorns Versuchen hat

wahrscheinlich eine exzessive $MgCO_3$-Zufuhr die Resorptionsverhältnisse für das Calcium bei relativ geringer Zufuhr des letzteren Stoffes verschlechtert, in Mizunos Versuchen scheint eine exzessive Zufuhr von schwer resorbierbaren Calciumverbindungen (10 % $CaCO_3$!) denselben Effekt zu haben. Auch das Vorkommen von Steinen in Polaks (1936) Versuchen scheint am leichtesten von diesem Gesichtspunkt erklärt werden zu können.

Während man früher grosses Gewicht auf die Ca-P-Quote gelegt hat, scheint sich in den letzten Jahren die Aufmerksamkeit mehr auf die absoluten Mengen des in der Nahrung befindlichen Calciums und Phosphors zu richten. Sherman (1932) meint beispielsweise: ist nur die Zufuhr der beiden Stoffe ausreichend, »the ratios will look out for themselves».

Haag und Palmer (1928) haben an Ratten gefunden, dass eine Kost mit hohem Magnesiumgehalt die Calciumretention verhindert, wenn sowohl der Calcium- als auch der Phosphorgehalt niedrig ist, dass weiter die Retention nicht so stark verhindert wird, wenn entweder der Phosphor- oder der Calciumgehalt hoch ist und, dass schliesslich der schädliche Magnesiumeffekt sich nicht bemerkbar macht, wenn sowohl der Calcium- als auch der Phosphorgehalt hoch ist. Palmer, Eckles und Schutte (1928) haben dieselbe Beobachtung bei Versuchen an Kühen gemacht.

Durch Versuche an Ratten hat Medes (1927) weiter gefunden, dass der Gehalt an Calcium, Magnesium und Phosphor in der Kost in ziemlich weiten Grenzen variieren kann, ohne sichtbare Abnormitäten hervorzurufen, wenn nur nicht der absolute Phosphorgehalt niedrig ist, und nach Barbour und Winter (1931) steigert Magnesiumzufuhr (als Oxyd, Laktat oder Glukonat gegeben) die Calcium- und Magnesiumretention, wenn die Kost genügend Phosphor enthält, bei Phosphormangel aber ist Calciumverlust zu verzeichnen (Versuche an Hunden).

Die besondere Empfindlichkeit der Ratte für eine ungeeignete Mineralzufuhr ist nicht zu bezweifeln. Nach Ranganathans (1931) Beobachtungen aus McCarrisons Institut bei der Erzeugung von Carbonatsteinen an Ratten wurde eine enorme Calciumausscheidung durch den Harn an Tieren gefunden, die in ihrer Kost die fettlöslichen Vitamine vermissten, aber einen reichlichen Calciumzugang hatten, während sogar *eine übertriebene Zufuhr von Calciumsalzen bei vitaminreicher Kost nicht zu einer erhöhten Harncalciumausscheidung führte.* Meiner Ansicht nach kann in dem ersteren Falle im Organismus ein Calciummangel wegen unzureichender Calciumresorption vorgelegen haben. Weiter beobachtete Ranganathan an Tieren, die eine bezüglich der Mineralzufuhr balancierte Kost, jedoch ohne Zusatz von fettlöslichen Vitaminen erhielten, einen besseren Gesundheitszustand, besseres Wachstum und besseren Appetit als an den Tieren mit reichlichem Gehalt an fettlöslichen Vitaminen und inadäquater Mineralzufuhr. Bei Versuchen an Schweinen hat Dunlop (1935) gezeigt, dass ein Calciumgehalt von 0.15 % auf die Trockenkost berechnet bei einer Ca-P-Quote = 1 : 1.3 für das normale Wachstum optimal ist. Schweine mit einer Kost mit gut balanciertem Mineralgehalt brauchen erfahrungsgemäss keine D-Vitaminzufuhr. Sobald die Kost in bezug auf die Mineralzufuhr weniger im Gleichgewicht steht, steigt der Bedarf an D-Vitamin. Aber

auch reichliche Zufuhr an D-Vitamin kann den Mineralmangel in einer Kost, die weniger als 0.25 % Calcium und 0.35 % Phosphor enthält, nicht aufwiegen. Cox und Imboden (1934 u. 1936) haben bei Versuchen an Ratten durch gut balancierte Calcium- und Phosphorzufuhr bei Abwesenheit von D-Vitamin an einer grossen Serie Weibchen in rascher Folge zehn fehlerfreie Graviditäten und Laktationsperioden bekommen. Die optimale Calcium-Phosphor-Quote erwies sich in deren Versuchen als 1 : 1 bei einer absoluten Calciummenge von 0.49 %. Wurde die Calcium-Phospor-Quote nach der einen oder anderen Seite hin verschoben, waren die Resultate ungünstiger. Die Versuche zeigen, dass ein Überschuss an Phosphor leichter vertragen wird als ein Überschuss an Calcium.

Aus den Versuchen an Tieren geht also deutlich hervor, dass die Beziehungen zwischen den Mineralien der Kost eine gewisse Rolle spielen, und dass eine balancierte Zufuhr von Calcium, Magnesium und Phosphor, nicht zu hoch und nicht zu niedrig, für die Gesundheit die meist befriedigenden Resultate gibt, und weiter, dass Mg und Ca in gewisser Weise zusammenwirken. Von Rachitisversuchen an Kälbern berichtet auch Marek u. Mitarb. (1935): wenn es gilt, die Alkaleszenz oder Azidität der Kost zu bestimmen, soll deren P-Gehalt eher mit der Summe Ca + Mg verglichen werden als mit dem Ca-Gehalt allein. Verhält es sich beim Menschen ebenso? Diese Frage dürfte bejahend zu beantworten sein.

Es ist wohlbekannt und braucht nicht diskutiert zu werden, dass die Krankheitsbilder Rachitis und Osteomalacie auch beim Menschen durch inadäquate Mineralzufuhr und inadäquate D-Vitaminzufuhr oder durch mangelnde Mineralzufuhr allein hervorgerufen werden. Und weiter haben Carswell und Winter (1931) bei Versuchen am Menschen gefunden, dass Magnesium bei adäquater Phosphorzufuhr die Calciumretention begünstigt. Deshalb können höchstwahrscheinlich die bei Tierversuchen gewonnenen Erfahrungen auch auf den Menschen angewendet werden.

Im allgemeinen begegnet man der *Ansicht* (siehe Lehrbücher der Chirurgie), *dass calciumhaltige Nahrung bei Calciumsteinen in den Harnwegen vermieden werden soll.* Aus den oben angegebenen Tatsachen, sowie aus den Resultaten in der vorliegenden Arbeit geht hervor, dass *nichts so grundfalsch sein kann, wie diese Annahme.* Sowohl Calcium als auch Magnesium und Phosphor sind für den Aufbau des Organismus und seine Funktion unumgängliche Bestandteile. Bei Mangel an Calcium kann eine negative Calciumbilanz entstehen und unter gewissen Verhältnissen auch erhöhte Calciumausscheidung im Harn. Eine gute Calciumzufuhr in gut resorbierbarer Form scheint dagegen bei adäquater Vitaminzufuhr *keine* erhöhte Harncalciumausscheidung mit sich zu führen. Bei Young (1934) habe ich vorher Ausdruck für diesen Gedanken gefunden: »Attempts to regulate the diet in such a way as to exclude those chemical elements which have been found in a voided calculus, are irrational ... The only rational prophylaxis of urinary calculus, therefore, is the drinking of an abundant quantity of water with an attention to the general health and body metabolism. A varied and nourishing diet should be taken along with an abundance of the essential mineral salts.»

Hierzu will ich folgende Reservation fügen: Oxalsäurehaltige Nahrung soll nicht in grösseren Mengen eingenommen werden, die Mineralzufuhr soll ausreichend, aber nicht zu hoch sein, und vor allem sollen Calcium, Magnesium und Phosphor in einer resorbierbaren Form gegeben werden. Weiter soll die Kost reichlich Vitamine enthalten.

B. Die Azidität des Dünndarminhaltes bei den verschiedenen Kostformen.

Da folglich die Harnausscheidung von sowohl Calcium als auch Phosphor mit grösserem oder geringerem Überschuss der Kost an sauren Valenzen variiert, wäre auch eine Reaktionsverschiebung des Darminhaltes denkbar.

Um diese Frage zu entscheiden, habe ich die Azidität im Dünndarminhalt bei Tieren aus den verschiedenen Kostserien bestimmt.

TABELLE 11.

pH im Dünndarminhalt.

Serie	Anzahl Tiere	pH, gefunden			
		Walpole	Foliokolorim.	Chinh.	U-Elektrode
II B		6.6 5.9 6.3 6.0	6.6 5.8 6.2 6.2	6.9 6.1 6.5 7.2	6.62 5.93 6.29 6.18
I B	5	6.2 (6.0—6.2)		6.5 (6.4—6.7)	
II B	5	6.2 (6.0—6.2)	6.0—6.1	6.4 (6.35—6.5)	
III B_1	9	6.3 6.1—6.6	6.3 5.8—6.4	6.6 (6.3—7.0)	
211 a					6.16
b					6.38
212 a					6.26
b					6.24
213 a					6.44
b					6.26
215 b					6.21
c					6.26
d					6.38
219 a					6.37
b					6.34
222 a					6.33
b					6.32

Die Versuchsanordnung war folgendermassen: Nach 24-stündigem Fasten erhielten die Tiere morgens eine geringere Menge Nahrung und wurden sechs Stunden nach dem Verzehren der Nahrung getötet. Unmittelbar darauf wurde das Duodenum und der Dünndarm mit Ausnahme des letzten Dezimeter vor der Ileocoecalklappe herausgenommen. Der Inhalt wurde vorsichtig unter Paraffin in ein Zentrifugenglas gepresst, mit gleichen Teilen CO_2-freien Wassers verdünnt, mit Toluol versetzt und zentrifugiert. Das über dem Bodensatz stehende Zentrifugat wurde für die pH-Bestimmung benutzt. Diese wurde bei Zimmertemperatur in kleinen H_2-Elektroden (Michaelis U-Elektroden) vorgenommen. In einer ersten orientierenden Serie wurden die mit der U-Elektrode erhaltenen Werte teils mit kolorimetrischen Messungen mit einem Mikro-Walpole-Komparator, teils mit Chinhydronmessungen verglichen. Wie zu erwarten war, gaben die Chinhydronbestimmungen oft irreführende Resultate wegen der starken Reaktion zwischen Reagenz und der zu messenden Flüssigkeit; die kolorimetrischen Bestimmungen waren oft nahezu übereinstimmend mit den potentiometrischen. Die Resultate gehen aus Tabelle 11 hervor und zeigen, dass die Azidität des Dünndarminhaltes bei den verschiedenen Kostformen innerhalb der Fehlergrenzen dieselbe ist; mit anderen Worten, die Azidität des Dünndarminhaltes ist reguliert und von der Nahrung unabhängig. Dieses stimmt mit den Befunden anderer Forscher überein (vergl. Eastman und Miller 1932, 1935, Grayzel und Miller 1928, Kartagener 1931). *In meinen Versuchen hält sich das pH des Dünndarminhaltes um die Werte 6.2—6.3. Eine Kost mit ausreichendem Calcium-, Magnesium- und Vitamingehalt, die im Harn ein pH von eben genannter Grössenordnung ergibt, hat sich vom Gesichtspunkt der Steinbildung als unschädlich erwiesen, während eine Ansäuerung der Kost (Harn-pH 5.7) unter Beibehaltung desselben Calcium- und Magnesium-Gehaltes in 27 % Steinbildung bewirkt.*

Zusammenfassung Kap. V.

Bei allzu niedriger Zufuhr von Vit. A + D führt ein relativer Calciummangel in der Nahrung zu einer negativen Calciumbilanz mit paradoxal gesteigerter Harncalciumausscheidung. Ist der Calciumumsatz durch einen derartigen kombinierten Calcium-Vitaminmangel gestört, geschieht wahrscheinlich eine Mobilisation des Skelettkalkes weit über den Bedarf hinaus, und diese ungeregelte Mobilisation des Skelettkalkes führt zu negativer Calciumbilanz mit hoher Calciumausscheidung mit dem Harn. Wird Calcium zugeführt, kommt die Calciumbilanz wieder ins Gleichgewicht mit niedriger Harncalciumausscheidung. Auch bei reichlicher Vitaminzufuhr bekommt man eine negative Calciumbilanz (bisweilen mit etwas gesteigerter Harncalciumausscheidung), wenn die Calciumzufuhr unzureichend ist. Die Mehrausscheidung fällt im letzteren Falle hauptsächlich auf die Fäkalien und eine Mobilisation des Skelettkalkes über den Bedarf hinaus liegt wahrscheinlich nicht vor.

Eine reichliche orale Zufuhr leicht resorbierbarer Calciumsalze bei gleichzeitiger adäquater Magnesium- und Vitaminzufuhr führt nicht zu gesteigerter Harncalciumausscheidung.

Die Magnesiumausscheidung folgt im ganzen der Zufuhr. Bei sehr niedriger Magnesiumzufuhr findet man so gut wie alles eingegebene Magnesium in den Fäkalien. Dieses kann möglicherweise so zu deuten sein, dass sich der Darm für seine Wirksamkeit alles zugängliche Magnesium zunutze macht, auch auf die Gefahr einer deletären Wirkung auf die Nieren hin. *Auch durch Magnesiummangel kann eine negative Calciumbilanz mit erhöhter Harncalciumausscheidung zustande kommen.*

Das pH des Dünndarminhaltes (mit der Pt, H_2-Elektrode gemessen) variiert bei sämtlichen untersuchten Tieren aus den verschiedenen Fütterungsserien um die Werte pH 6.2—6.3. Eine Kost mit ausreichender Calcium-, Magnesium- und Vitaminzufuhr, die ein Harn-pH von der eben genannten Grössenordnung ergibt, hat sich vom Gesichtspunkt der Steinentstehung als ungefährlich erwiesen, während eine Ansäuerung der Kost (Harn-pH 5.7) unter Beibehaltung desselben Calcium- Magnesium- und Vitamingehaltes in 27 % der Fälle zu Steinbildung führte.

KAP. VI.

Die Ausscheidung von Oxalsäure und Citronensäure und deren Beziehung zur Calcium-, Magnesium- und NH_3-Ausscheidung.

A. Die Ausscheidung von Oxalsäure und Citronensäure ist an Tieren aus den verschiedenen Serien untersucht worden. Die gefundenen Werte werden in Tab. 9 (Kap. IV) wiedergegeben. Ausserdem ist die Oxalsäuereausscheidung verfolgt worden:

1. Bei Verfütterung von variierenden Oxalsäuremengen in Form von Natrium- oder Ammoniumsalz.
2. Bei Verfütterung von getrocknetem Spinat.
3. Bei Verfütterung von frischem Spinat.

B. Die Resorption und die Ausscheidung von Oxalsäure bei Zufuhr von frischem Spinat ist weiterhin durch Bilanzversuche verfolgt worden.

An einer Serie von jungen Tieren, die 41 bezw. 56 Tage lang täglich 1 bezw. 2 g frischen, gekochten Spinat erhielten, wurden histologische Untersuchungen der Nieren vorgenommen.

C. Die Werte in Tab. 9 Ser. I zeigen, wie der Oxalsäuregehalt im Harn ansteigt, — auch bei oxalsäurefreier Nahrung — sobald der Magnesiumgehalt der Kost gesenkt wird. Um diesen Befund zu kontrollieren, habe ich die Oxalsäureausscheidung bei ein und demselben Tier, welches nach und nach mit einer Kost von verschiedenem Magnesiumgehalt gefüttert wurde, untersucht. Gleichzeitig mit der Oxalsäureausscheidung wurde auch die Citronensäureausscheidung mit dem Harn verfolgt, um deren Variationen mit der Kost zu kontrollieren. Die ausserordentliche Genauigkeit, mit der die Thunbergsche Methode (1933—34) die Bestimmung der Citronensäure im Harn zulässt, ermöglichte diese Versuche. Die Analysen sind dank des freundlichen Entgegenkommens von Herrn Prof. Thunberg an seinem Institut ausgeführt worden.

A 1. Die Ausscheidung von Oxalsäure mit dem Harn bei Zufuhr von Natrium- oder Ammoniumoxalat.

Oxalsäurezufuhr bewirkt, wie erwartet, eine Erhöhung des Oxalsäuregehaltes im Harn. Obwohl die erreichte Oxalsäurekonzentration sich relativ niedrig hält und nur ein unbedeutender Teil der eingegebenen Oxalsäure im Harn wiederzufinden ist, kann doch die Oxalsäureausscheidung in einzelnen Fällen beträchtlich steigen; z. B. Tier Nr. 12 hat in einer der untersuchten Perioden eine Oxal-

säureausscheidung durch den Harn von 5.6×10^{-2} normal, d. h. eine 40 Mal so hohe Ausscheidung, wie bei Kost I B allein (siehe Tab. 12).

Ausser dieser gesteigerten Ausscheidung von Oxalsäure im Harn und dem damit verbundenen Risiko für Konkrementbildung, finden wir eine schon seit langem bekannte Giftwirkung auf das Nierenparenchym, die in ihrer meist graven Form eine starke Destruktion des Nierenparenchyms mit sich führt. Im allgemeinen sind die Glomeruli intakt, während das Tubuliepithel stark destruiert sein kann. Diese Schädigung der Tubuli bewirkt u. a. eine hochgradige Störung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren. Die Diurese kann bis auf das 5—6-fache gesteigert werden. Bei der Untersuchung über die experimentelle Oxalatnephritis haben u. a. Dunn und Jones (1925) gezeigt, dass der Parenchymschaden in erster Hand das erste geschlängelte Kanälchen befällt.

Einige Tiere mit stark toxischer Beeinflussung durch hohe Oxalsäurezufuhr bekamen Hämaturie und wurden schon nach Verlauf einer Woche getötet. Die Nieren waren bis zu fast doppelter Grösse angeschwollen und so stark hyperämisch, dass das Blut bei der Durchschneidung hervorquoll. In einigen Fällen von toxisch bedingter Hämaturie in den Serien II u. III — die hier im frühen Stadium des Versuches auftrat — wurde die Oxalsäure eine Woche ausgesetzt und danach wieder gegeben. Im späteren Verlauf sah man dann selten Symptome für eine stürmische toxische Beeinflussung. In den letzten Versuchsperioden konnten die entstandenen Steine selbstverständlich Hämaturie verursachen, doch war die durch Steine bedingte Hämaturie recht selten. (Unter den 203 Tieren mit Steinbildung in Ser. II und III befanden sich 11 Fälle von makroskopischer Hämaturie.) Auch in den Fällen, wo keine Hämaturie vorlag und wo man auch keine Steine fand, z. B. bei den meisten Weibchen in Ser. III A, waren an den Nieren Zeichen für eine toxische Beeinflussung in Form von makroskopisch sichtbarer Schrumpfung zu beobachten. In diesen Fällen waren die Nieren klein, mit grob oder fein granulierter Oberfläche.

Tab. 12 enthält die Protokolle über Versuche mit Zufuhr von Oxalsäure als Natrium- oder Ammoniumsalz, sowie die dabei gefundene Harnausscheidung von Oxalsäure und die bei der Obduktion und bei der histologischen Untersuchung gemachten Beobachtungen. Die Versuche sind in diesen Fällen mit der vitaminarmen Grundkost ausgeführt worden, die an und für sich oxalsäurefrei ist.

Die Oxalsäureausscheidung ist hier für ein und dasselbe Tier grossen Schwankungen unterworfen, höchstwahrscheinlich weil das Tier in gewissen Perioden mehr, in anderen weniger Calciumoxalat in den Nierenkanälchen oder Harnwegen deponiert.

A 2. **Die Ausscheidung von Oxalsäure bei Normalkost (211), sowie bei dieser Kost + getrocknetem Spinat.**

In Tab. 13 finden wir die Oxalsäurewerte im Harn bei Verfütterung von teils Normalkost allein und teils dieser Kost + getrocknetem Spinat.

TABELLE 12. **Versuche mit Zufuhr von Oxalsäure als Natrium- oder Ammoniumsalz.**

Die Tiere sind zu Beginn des Versuches 3 Mon. alt.

Kostform	Tier Nr.	Pro Tag gegebene Oxalsäure, Äquiv. $\times 10^5$ (Anzahl Tage)	Diurese	Im Harn ausgesch. Oxalsäure Äquiv. $\times 10^5$	Harnaussch. in % der Zufuhr	Obduktion nach Tagen	Obduktionsbefund, makroskop.	Histolog. Befund	Bemerkungen
I B	1 ♂	Naox. 45	—	—	—	28	o. B.	Hä.	—
	2 ♀	» 45	—	—	—	8	»	»	Bekommt 8 lebende Junge
	3 ♀	» 45	—	—	—	48	»	»	Bek. 9 Junge wovon 5 leben
	4 ♂	» 90	—	—	—	55	»	Hä. Zerst.	—
	5 ♀	» 90	—	—	—	31	»	» »	—
	6 ♂	» 135	—	—	—	27	Nieren hyperämisch	Hä. R + Zerst.	—
	7 ♀	» 135	—	—	—	19	Nieren hyperämisch	Hä. R + Zerst.	Wurde tragend aus dem Versuch ausgeschl. Bek. 13 lebende Junge
	8 ♂	» 180	—	—	—	57	Nieren hyperämisch	Hä. Ca + R + Zerst. +++ Schrumpfung	—
	9 ♀	» 180	—	—	—	6	Nieren stark hyperämisch	do	Verweigert am 6. Tage das Futter
	10 ♀	» 180	—	—	—	50	Nieren hyperäm. Konkremente r. + l.	do	—
	11 ♀	Amox. (7) 84	17.0	9.35	7.4	68	o. B.	Hä.	—
		» (61) 127	19.0	3.04	2.4				
			15.5	25.02	19.8				
			21.0	16.25	12.8				
	12 ♀	» (6) 84	14.5	3.42	2.7	62	o. B.	Hä.	—
		» (56) 127	9.0	50.48	39.9				
			11.5	17.36	13.7				

III B	13 ♂	»	(7) 84				72	Konkremente r. + l.	Hä. R + Ca +	Hämaturie in der letzten Woche
		»	(65) 127	37.0	13.48	10.6				
				37.5	15.87	12.5				
	14 ♀	»	(6) 84				64	Konkremente r. + l.	Hä. R + Ca +	Hämaturie
		»	(58) 127	23.0	4.60	3.6				
				31.5	5.48	4.3				
	15 ♂	»	(7) 84				72	Konkremente r. + l.	Hä. R + Ca + Zerst. +++	–
		»	(65) 127	43.0	6.82	5.4				
				44.0	18.00	14.2				
II C	16 ♂	»	(7) 84				52	Nieren geschwollen, Hä., von Ca durchgesetzt, Steine r. + l. Blasenstein	Hä. Ca + + + Zerst. +++	Hämaturie
		»	(45) 127	49.0	17.60	13.9				
	17 ♀	»	(12) 84				69	Nieren gross, Ha., Stein l.	Hä. R +	Hämaturie. Bekam am 9. Tage 4 Junge, die nach einem Tage eingingen
		»	(57) 127	19.0	4.97	3.9				
				21.0	1.11	0.8				
	18 ♀	»	(7) 84				70	Nierenstein l.	Hä. R + Ca +	Starke Hämaturie am 20. Tage. Oxalat wurde 6 Tage ausgeschlossen
		»	(13) 127							
		»	(6) 0							
		»	(44) 127	24.0	2.71	2.1				
				29.0	1.78	1.4				
III C (Azidogen, Mg-arm)	19 ♂	»	(7) 84				72	o. B.	-	
		»	(65) 127	62.5	19.11	15.1				
				58.0	3.57	2.8				
	20 ♀	»	(7) 84				72	o. B.	Hä. + + + Zylinder	–
		»	(65) 127	16.0	3.17	2.5				
				18.5	13.68	10.8				
	21 ♀	»	(7) 84				72	o. B.	Hä. +++ Ca	–
		»	(65) 127	15.0	1.67	1.3				
				23.0	2.15	1.7				
	22 ♂	»	(7) 127				69	Nierensclerose	–	–
		»	(62) 169	65.0	6.02	3.6				
	23 ♀	»	(7) 127				69	Ca. Nierensclerose	Hä. R + Ca	–
		»	(62) 169	47.0	1.60	1.0				
	24 ♂	»	(7) 127				69	Nierensclerose Blasenstein	Hä. R + Ca Zerst. +	
		»	(62) 169	47.0	3.33	2.0				

Hä. — Hyperämie. R = Rundzelleninfiltrat. Ca = Calciumfällung. Zerst. = Zerstörung der Tubuli.
(+) spärlich, + mässig, ++, reichlich, +++ sehr reichlich.

Die benutzten Tiere sind in diesem und in den vorhergehenden Versuchen 3—4 Monate alt. Bei älteren Tieren findet man im allgemeinen eine etwas höhere endogene Oxalsäureausscheidung als bei jüngeren Tieren.

Bei Kost I B habe ich also für die Dreitagesperiode folgende Werte gefunden:
Für 3 Mon. alte Tiere eine durchschnittl. Ausscheidung von 2.26 Äqu. $\times 10^{-5}$
» 6 » » » » » » » 4.38 » $\times 10^{-5}$.

TABELLE 13.

Ausscheidung der Oxalsäure im Harn bei Zufuhr von getrocknetem Spinat.

4 Männchen wurden 3 Mon. alt auf Kost 211 gesetzt. Die Oxalsäureausscheidung im Harn wurde zuerst bei dieser Kost allein 3 Dreitagesperioden lang untersucht. Danach erhielten die Tiere einen Zuschuss von getrocknetem Spinat, 4 Dreitagesperioden.

Tier Nr	1				2				3				4			
Periode	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Kost 211.																
Zugeführte Oxalsäuremenge pro Periode in Äquiv. $\times 10^5$	4.2	4.9	4.0	—	5.1	5.1	5.1	—	5.1	5.1	5.1	—	5.1	5.1	5.1	—
Oxals. Aussch. im Harn in Äquiv. $\times 10^5$	0.2	0.9	0	—	0.1	1.7	1.7	—	0.4	1.1	0.4	—	0.1	1.3	0.7	—
Harnmenge in ccm/Periode..	26	25	17	—	27.5	28	31	—	31.5	34	32	—	32.0	32	30	—
Kost 211 + getrockneter Spinat.																
Zugeführte Oxalsäure pro Periode in Äquiv. $\times 10^5$	323				323				163				163			
Oxals. Aussch. im Harn in Äquiv. $\times 10^5$	3.7	10.0	7.3	4.4	7.5	7.9	5.2	7.2	1.3	6.5	3.7	2.6	5.1	7.9	1.4	2.9
Oxals. Aussch.[1] im Harn in % d. eingeg. Menge.....	1.1	3.1	2.2	1.4	2.3	2.4	1.6	2.2	0.8	4.0	2.3	1.6	3.1	4.8	0.9	1.8
Harnmenge in ccm/Periode..	24	24	26.5	27.5	36.5	42.5	41.5	34.0	31.0	32.0	31.5	32.0	34	41	48	62

[1] Inclusive Ausscheidung der endogenen Oxalsäure.

Hier verhält sich die Steigerung annähernd proportional der Zunahme an Körpergewicht.

Bei Kost 211, die durch das Hagebuttenmehl Spuren von Oxalsäure enthält (pro Tier und Periode ca. 5 Äqu. $\times 10^{-5}$, ca. 2 mg), sind ohne Oxalsäurezulage pro Periode folgende Werte gefunden worden:

Für 3 Mon. alte Tiere eine durchschnittl. Ausscheidung von 0.72 Äqu. $\times 10^{-5}$
» 6 » » » » » » » 2.62 » $\times 10^{-5}$.

Diese Beobachtung kann vielleicht so gedeutet werden, dass die endogene Oxalsäure beim Abbau einer körpereigenen Substanz gebildet wird und nicht bei der Verarbeitung der Bestandteile der Nahrung, denn bei den jungen Tieren findet man mehr anabolische, bei den älteren mehr katabolische Prozesse.

Bemerkenswert ist, dass bei Tieren auf Kost 211 die Oxalsäureausscheidung bedeutend niedriger ist als bei Kost I B, obwohl die erstere Spuren von Oxalsäure enthält, die letztere nicht. Gestützt auf Versuchsresultate aus Serie I (Kap. IV) kann dieses Verhalten dahin gedeutet werden, dass in Gruppe I B Magnesiummangel vorliegt, woraus u. a. eine erhöhte Oxalsäureausscheidung folgt.

Vergleicht man die Werte von Tier 3 und 4 (Tab. 13) mit den Versuchen Nr. 12—21 in Tab. 12, findet man in beiden Gruppen eine sehr variierende Oxalsäureausscheidung im Harn, die bisweilen bei Zufuhr von reiner Oxalsäure etwas höher ist als bei Spinatverfütterung. Eine heftige toxische Beeinflussung ist bei den Tieren mit Spinatzufuhr, 1—4, nicht beobachtet worden, aber die starke Diurese bei Tier 4 spricht doch für eine Nierenschädigung mit eingeschränkter Konzentrationsfähigkeit. Diese Beobachtung ist, wie schon bemerkt, an mehreren der übrigen Tiere mit Oxalsäurezusatz gemacht worden. Die Schädigung scheint in gewisser Weise heilbar zu sein, wie man es von Tubulischäden erwarten kann. Nach Fortlassen der Oxalsäure aus der Kost konnte nach und nach eine Besserung der Konzentrationsfähigkeit beobachtet werden.

B. Die im Harn und in den Fäkalien zurückgewonnene Oxalsäuremenge nach Verfütterung von frischem Spinat.

Die unter A 2) besprochenen Versuche werden mit Verfütterung von frischem Spinat fortgesetzt. Der Spinat wird gekocht, fein gehackt und mitsamt der Kochbrühe der Kost 211 beigemengt.

TABELLE 14.

Im Harn u. den Fäkalien wiedergef. Oxalsäure bei Kost 211 mit frischem Spinat.

Tier Nr.	1				2				3				4			
Periode	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Zugef. Menge Oxals. in Äquiv. $\times 10^5$	564.4				564.4				284.4				286.7			
Im Harn ausg. Oxals. in Äquiv. $\times 10^5$	5.5	8.0	5.7	8.1	7.0	—	7.4	5.0	5.1	—	0	6.7	4.4	—	7.1	4.0
Oxals. im Harn in % d. eingeg. Menge ..	1.0	1.4	1.0	1.4	—	—	1.3	0.9	1.8	—	0	2.4	1.5	—	2.5	1.4
Harnmenge in ccm ..	28.5	30.5	18.5	30.0	40.0	44.0	26.0	34.0	34.0	28	22.5	29	67	73.5	73	81
Oxals. in d. Fäkalien in Äquiv. $\times 10^5$	—	515.7	297.7	368.7	—	403.8	349.3	299.2	—	247.5	234.4	121.6	—	327.5	279.6	195.4
Oxals. in d. Fäkalien i% d. eingeg. Menge	—	91.4	52.7	65.3	—	71.5	61.9	53.0	—	87.0	82.4	42.8	—	114.2	97.5	68.2

Auch hier finden wir im Harn, wie man sieht, eine im Vergleich zur eingegebenen nur unbedeutende Menge Oxalsäure wieder (die endogene Ausscheidung einberechnet, beträgt der höchste Wert = 2.5 %). Trotzdem wird eine recht beträcht-

liche Steigerung der Oxalsäurekonzentration im Harn erreicht. Die in den Fäkalien zurückgewonnene Menge ist bedeutend höher als sie frühere Forscher im allgemeinen gefunden haben. Bei Versuchen an Meerschweinchen findet z. B. Borgström (1935) ca. 30 % der eingegebenen Menge wieder — in den Fäkalien nur einige Prozent davon — und bei Versuchen an Ratten hat Andersson weniger als 50 % der eingegebenen Menge Oxalsäure wiedergefunden (in den Fäkalien höchstens 42 %). Die nicht zurückgewonnene Menge wird mit aller Wahrscheinlichkeit durch die Bakterienwirkung im Darmkanal zerstört (Klemperer 1901, Stradomsky 1901). Parenteral zugeführte Oxalsäure wurde von den meisten Forschern in unveränderter Menge im Harn wiedergefunden, was nach folgenden Verff. die Annahme stützt, dass Oxalsäure nicht im Organismus verbrannt werden kann (Gaglio 1887, Klemperer und Tritschler 1902, Pohl 1911, Faust 1900, Borgström 1935); die Resistenz der Oxalsäure gegen Oxydation im Organismus ist jedoch umstritten.

In Versuch 4, 2. Periode, gewinnen wir mehr Oxalsäure zurück als dem Tier zugeführt worden ist. Wahrscheinlich verhält es sich so, dass das Tier während der ersten Periode Fäkalien retiniert hat, die dann während der zweiten Periode ausgeschieden werden.

C. Versuche mit Spinatverfütterung an jungen Ratten über eine längere Zeitspanne, um festzustellen, inwiefern Nierenschädigungen auftreten.

Spinat wird — oft in recht grossen Quantitäten — für kleine Kinder wegen seinem Reichtum an u. a. Eisen und Vitamin A empfohlen und angewendet.

Ein Kind z. B. von 8 kg. bekommt ca. 350 g frischen Spinat pro Woche, entsprechend ca. 50 g Spinat pro Tag. Für eine Ratte von 150 g beträgt die entsprechende Menge 1 g pro Tag. Kann man mit einer derartigen Spinatzufuhr, wenn sie über längere Zeit fortgesetzt wird, die Niere schädigen? Um diese Frage zu beantworten, sind folgende Versuche gemacht worden.

6 Ratten,	2	Mon.	alt,	bekamen	Kost	211 + 1 g fr. Spinat/Tier und Tag
6 »	2	»	»	»	»	211 + 2 » » » / » » »
4 »	2	»	»	»	»	211 allein (Kontrolltiere).

Sämtliche Tiere wuchsen gut, waren lebhaft und glatt im Pelz und wiesen keine Anzeichen für Krankheit auf. Bei der Obduktion nach Ausgang der Versuchszeit fand man keine Steine oder makroskopisch sichtbare Zeichen für Nierenschädigung. Die Nieren wurden histologisch verarbeitet. Die mikroskopischen Beobachtungen sind in Tabelle 15 zusammengestellt und zeigen, dass eine leichte Beeinflussung der Nieren nach 41-tägiger Zufuhr von 1 g Spinat pro Tag (8.4 mg Oxalsäure) zu erkennen ist. Bei Zufuhr der doppelten Spinatmenge, 56 Tage lang, ist die Beeinflussung noch deutlicher. Obwohl diese Kost (ohne Spinatzusatz) keine erhöhte Calciumausscheidung herbeiführt, findet man bei drei von den zwölf Tieren einige Calciumniederschläge im Parenchym.

Obwohl Spinat wegen seines Vitamin- und Mineralreichtums als Nahrungsmittel seine grosse Berechtigung hat, muss man doch mit Rücksicht auf die Nierenschädigung, die durch dessen Oxalsäuregehalt hervorgerufen werden kann, vor allzu weitgestrecktem und frequentem Gebrauch warnen.

TABELLE 15.

Gruppe Nr.	Spinatzufuhr in g/Tier und Tag (Oxalsäuremenge in mg)	Versuchszeit in Tagen	Histolog. Befund
Kontr. 1		56	Ohne Bemerkung.
2		»	» »
3		»	» »
4		»	» »
A. 1	1.0 (10.6)	41	Hä. +
2		»	» (+)
3		»	» Ca + (teilw. durch Essigs. ausgelöst)
4		»	» +
5		»	R (+), Ca +
6		»	Ohne Bemerkung.
B. 1	2.0 (19.0)	56	Hä. +
2		»	» (+), R (+)
3		»	Ohne Bemerkung.
4		»	Hä. +
5		»	» +, Ca +
6		»	» +

Hä. = Hyperämie, R = Rundzelleninfiltration, Ca = Calciumniederschläge. (+) unbedeutend, + mässig.

D. Die Oxalsäure- und Citronensäureausscheidung bei sukzessiver Verfütterung verschiedener Kostformen (spez. mit Variation des Mg-Gehaltes).

1. Vergleich zwischen Grundkost I und Grundkost II.

1. Nachdem die Tiere ca. 2 Monate auf Kost I B (vitaminarm, 1 mg Mg/g) gestanden haben, wird die Ausscheidung der oben genannten Stoffe im Harn verfolgt. Die Oxalsäure- und Citronensäureausscheidung wird dabei im Zusammenhang mit der Calcium-, Magnesium- und Ammoniakausscheidung untersucht.

2. Danach werden die Tiere drei Perioden auf Grundkost I, 27 % Kasein + Salzgemisch der Normalkost (110), gehalten,

3. drei Perioden auf Grundkost I, 15 % Kasein + Salz 110 und

4. zwei Perioden auf Normalkost (211, Grundkost II + Salz 110).

Calcium. Bei den vier untersuchten Tieren findet man bei Kost I B Stösse von hoher Calciumausscheidung. Bei Tier XIX A, das seit zwei Monaten unter Zuschuss von Tran und Weizenkeimen stand (vergl. Versuch 9 in Kap. V) bewirkt der Zusatz von Salzgemisch 110 (vor allem erhöhte Magnesiumzufuhr) eine beständig geringe Calciumausscheidung. Bei den drei übrigen Tieren beobachtet

TABELLE 16. **Die Harnausscheidung pro Periode bei sukzessiver Verfütterung verschiedener Kostformen. Grundkost I → Grundkost II.**

Tier Nr.			201						202			XIX A (I B + 20 mg Tran + + 0.5 W. K.[1]/Tag)			XIX Sv.		
Kostform	Datum	Periode	Harn-pH	Ca M-Ä	Mg M-Ä	NH_3 M-Ä	Ci mg	Oxals. M-Ä×10^2	Ca M-Ä	Ci mg	Oxals. M-Ä×10^2	Ca M-Ä	Ci mg	Oxals. M-Ä×10^2	Ca M-Ä	Ci mg	Oxals. M-Ä×10^2
I B	$^{6-8}/_{5}$	1	5.9	0.88	0.60	5.61	—	2.30	2.88	—	1.30	6.00	—	3.54	4.37	—	1.95
	$^{9-11}/_{5}$	2	5.9	0.37	0.50	5.50	—	1.26	0.42	—	2.55	0.28	7.1	1.58	0.30	14.8	2.05
	$^{12-14}/_{5}$	3	5.8	1.35	0.59	6.35	4.1	1.54	0.47	9.8	1.59	2.15	6.1	1.69	7.15	—	2.04
210,	$^{15-17}/_{5}$	1	5.7	0.66	1.83	8.17	–	0.48	0.54	—	0.41	0.57	—	0.60	0.49	—	1.28
27 % Kasein.	$^{20-22}/_{5}$	2	5.7	0.63	1.36	5.85	—	0.54	0.44	—	0	0.53	—	2.59	0.58	-	3.38
	$^{23-25}/_{5}$	3	5.8	0.76	1.96	—	—	0.69	0.61	—	0.41	0.40	–		1.98		—
210,																	
15 % Kasein	$^{1-3}/_{6}$	1	5.8	0.80	1.13	2.89	—	0	1.73	–	0.41	0.59	—	0.55	2.24	—	1.20
	$^{4-6}/_{6}$	2	5.9	0.43	1.81	3.44	9.1	1.16	—	—	0.81	0.25	17.5	1.01	0.48	—	1.26
$^{3}/_{6}$ 1 g $CaHPO_4$ pro 100 g Kost →																	
	$^{7-9}/_{6}$	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.38	15.1	0.00	—	—	—
	$^{10-12}/_{6}$	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.27	24.1	1.54	—	—	—
	$^{20-22}/_{6}$	7	6.2	0.16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
$^{23}/_{6}$ 211 →																	
	$^{23-25}/_{6}$	1	—	0.18	—	—	—	—	0.02		—	—	—	—	0.07	—	--
	$^{26-28}/_{6}$	2	—	0.03	—	—	16.7	8.57	0.08	—	—	—	- -	—	0.05	12.8	3.05

[1] W. K. = Weizenkeime.

man eine hohe Calciumausscheidung noch nach zweiwöchentlicher Verfütterung von Kost 210. Sobald sie auf die vitaminreiche Kost 211 gesetzt werden, sinkt die Calciumausscheidung auf ein sehr niedriges Niveau.

Magnesium. Die Magnesiumausscheidung richtet sich — wie vorher (S. 77) schon genannt — im grossen ganzen nach der Zufuhr.

Ammoniak. Die Ammoniakausscheidung sinkt beträchtlich bei Herabsetzung des Kaseingehaltes in der Nahrung von 27 auf 15 %. Diese Senkung finden wir bei sämtlichen vier Tieren, und sie sagt uns, dass eine eiweissarme Kost nicht so grosse Anforderungen an das Neutralisationsvermögen der Niere stellt wie eine eiweissreiche (wahrscheinlich wegen verminderter H_2SO_4-Ausscheidung). Das Harn-pH zeigt innerhalb der Fehlergrenzen denselben Wert.

Die Citronensäureausscheidung steigt bei Zufuhr von Salz 110 bei den Tieren 201 und XIX A auf das Doppelte. Auf ein Erhöhen der Calcium- und Vitaminzufuhr hin steigt die Citronensäureausscheidung auf das Vierfache. Das pH im Harn ist gleichzeitig nur unbedeutend erhöht (für 201 von 5.8—6.2, für XIX A von 5.9—6.1). Bei Tier 202 ist indessen die Citronensäureausscheidung schon bei der Grundkost I ebenso hoch wie bei Tier 201 auf Kost 210. Bei Tier XIX Sv. ist sie ungefähr von derselben Grössenordnung für beide Kosten, I B und 211.

Obwohl die Werte für die Citronensäure bei Tier 201 und XIX A unter den eben genannten Kostvariationen eine signifikative Differenz aufweisen, möchte ich mich wegen der geringen Anzahl der Untersuchungen und Resultate für die Paralleltiere über die Bedeutung der Kost nicht äussern. Wegen der löslichkeitssteigernden Wirkung der Citronensäure auf die Calciumsalze im Harn wäre es indessen wünschenswert, unsere Kenntnisse über die Citronensäureausscheidung und deren ev. Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Kost durch fortgesetzte Experimente zu erweitern.

Die Oxalsäureausscheidung. Bei den Tieren 201 und 202 finden wir beim Übergang zu Kost 210 eine deutliche Senkung der Oxalsäureausscheidung. Die Differenz zwischen der mittleren Ausscheidung bei Kost I B einerseits und den vier ersten Perioden unter Kost 210 andrerseits übersteigt kaum das Zweifache ihres mittleren Fehlers, d. h. sie zeigt eine gute, jedoch nicht absolut sichere Signifikanz. Dazu kommt, dass man bei Versuchen mit den Tieren XIX A und XIX Sv. keine stärkere Herabsetzung in der Oxalsäureausscheidung unter Kost 210 findet. Nachdem es 40 Tage lang auf Kost 210 gestanden hat und danach weitere 6 Tage auf Kost 211, hat Tier 201 wieder eine sehr hohe Oxalsäureausscheidung. Das Tier wurde unmittelbar nach Abschluss des Versuches getötet. Bei der Obduktion und der Untersuchung der Nieren fanden wir die Nierenpapillen von makroskopisch sichtbaren Kalkstreifen durchsetzt. Derartige Kalkstreifen erwiesen sich bei mikroskopischer Betrachtung als äusserst kleine Kalkpartikelchen, die in den Ausführungsgängen der Papille liegen. Mit anderen Worten, wir begegnen hier den für das Auge sichtbaren Zeichen für den Abtransport des vorher ausgefällten Calciumsalzes. Es versteht sich von selbst,

dass wir unter solchen Verhältnissen eine hohe Oxalsäureausscheidung bei einer Kostform finden können, die sonst keine derartige Ausscheidungserhöhung bewirkt.

Die oben genannten Versuchsresultate sind also nicht geeignet, die Frage über die Bedeutung des Magnesiums für den Oxalsäuregehalt im Harn zu entscheiden. Die Versuche mit den Tieren 201 und 202, sowie die Resultate aus Serie I und IV, Gruppe 212, erlauben doch die Schlussfolgerung, dass eine allzu niedrige Magnesiumzufuhr auf diesen oder jenen Prozess in irgendeiner Weise störend einwirken muss, sodass in diesem Falle bei gewissen Individuen mehr Oxalsäure gebildet wird als bei adäquater Mg-Zufuhr.

2. Vergleich zwischen magnesiumarmer und magnesiumreicher Kost bei gleichzeitiger hoher Vitaminzufuhr.

Die Harnausscheidung wurde in entsprechender Weise an den Tieren 212 A und B (8 Monate alt) untersucht. Die Tiere standen zuerst 1 Monat auf Kost 212 und wurden dann auf Kost 211 gesetzt.

TABELLE 17.

Die Harnausscheidung pro Periode bei sukzessiver Verfütterung verschiedener Kostformen. Vergleich zwischen magnesiumarmer und magnesiumreicher Kost bei gleichzeitiger, hoher Vitaminzufuhr.

Tier Nr.		212 A						212 B	
Kostform	Periode	Harn-pH	Ca M-Ä	Mg M-Ä	NH_3 M-Ä	Ci mg	Oxals. M-Ä . 10^2	Ca M-Ä	Oxals. M-Ä . 10^2
212	1	6.95	3.66	0.15	—	—	5.27	0.42	9.29
	2	6.75	0.96	0.18	—	13.2	4.93	1.60	10.29
211	1	6.4	0.07	0.38	2.26	—	3.60	0.16	5.40
	2	6.3	0.06	—	—	12.1	6.29	0.05	4.37

Calcium und Magnesium. Die Calciumausscheidung ist unter Kost 212 für beide Tiere hoch und die Magnesiumausscheidung, wie erwartet, sehr niedrig bei dieser Kost.

Die Citronensäureausscheidung hält sich bei beiden Kosten auf demselben Niveau. Eine Steigerung der Harnazidität pflegt sonst eine Senkung der Citronensäureausscheidung im Harn mit sich zu führen. Möglicherweise wiegt hier die gesteigerte Magnesiumzufuhr diese Reaktion auf (Mg-Zuschuss würde also in diesem Falle die Citronensäureausscheidung begünstigen.)

Die Oxalsäureausscheidung sinkt für Tier 212 B auf die Hälfte bei Umstellung auf Kost 211, für Tier 212 A bleibt sie hoch. Die Deutung des Versuchsresultates von 212 A ist vielleicht dieselbe, wie für Tier 201 (Seite 117), nämlich Wiederauflösung und Ausscheidung von unter Einwirkung von Kost 212 gefälltem Calciumoxalat.

Zusammenfassung. Kap. VI.

Bei Zufuhr von Oxalsäure in Form von leichtlöslichen Alkalisalzen oder Spinat wird nur ein unbedeutender Teil der eingegebenen Oxalsäure durch den Harn ausgeschieden. Relativ wird jedoch die Oxalsäurekonzentration im Harn so beträchtlich gesteigert, dass dadurch das Risiko für Steinbildung vermehrt wird. Ausserdem beobachtet man eine toxische Einwirkung auf die Nieren, die zum überwiegenden Teil die Tubuli befällt. Diese Beobachtungen bestätigen die Angaben älterer Forscher.

Die endogene Oxalsäureausscheidung ist bei älteren Tieren etwas höher als bei jüngeren Tieren unter gleicher Kost.

Nach 48-bezw. 56-tägiger Verfütterung von 1 bezw. 2 g frischem Spinat pro Tag als Zulage zu sonst adäquater Kost konnte an jungen Ratten histologisch eine leichte Beeinflussung der Nieren beobachtet werden, sowie unbedeutende Calciumniederschläge in den Nierenkanälchen bei 3 von 12 Tieren. Sämtliche Tiere zeigten während der ganzen Versuchszeit gar keine Anzeichen für Krankheit.

Verfüttert man eine magnesiumreiche Kost an Tiere, die vorher auf Magnesiumkarenz gestanden haben, findet man bei einem Teil der Tiere eine gesenkte Oxalsäure- und erhöhte Citronensäureausscheidung, bei anderen Tieren dagegen keine Veränderung in der Ausscheidung dieser Stoffe.

Betreffs der Citronensäureausscheidung ist die Anzahl der Versuche zu gering, um Schlüsse über die Bedeutung des Magnesiums für die Citronensäureausscheidung zu ziehen. Betreffs der Oxalsäureausscheidung stützt das Resultat von zwei Versuchen die Beobachtung in Serie I und Gruppe IV 212 (siehe Kap. IV), nämlich, dass Magnesiummangel eine gesteigerte Oxalsäureausscheidung verursachen kann, während die Resultate von zwei Parallelversuchen die Inkonstanz dieser Erscheinung belegen.

KAP. VII.

Der Einfluss der Schutzkolloide auf die Steinbildung.

Beim Studium der Konkrementbildung in den Harnwegen sieht man, wie in der Literatur immer wieder die Bedeutung der Harnkolloide für diese Frage hervorgehoben wird. Seit mehr als drei Jahrzehnten findet man bei vielen Verfassern den felsenfesten Glauben an die entscheidende Rolle der Harnkolloide für den Schutz gegen Steinbildung. Viele meinen, die Steinbildung könnte erst bei pathologischer Veränderung der Art und Menge der Harnkolloide zustande kommen (siehe z. B. Keyser). Exakt kennt man die Natur dieser »Schutzkolloide» im übrigen nur teilweise. Die meisten dürften von Eiweissnatur sein (siehe Swift Joly). Meckel, Albarran u. Ebstein und nach ihnen andere haben die Bildung eines »organischen Gerüstes» für die Primärursache zur Steinbildung gehalten. Auf die Bildung eines solchen Steinstromas sollte dann die Inkrustierung von Salzen folgen. Im einzelnen Falle kann wohl eine Steinbildung auf diesem Wege zustande kommen, z. B. ein Koagulum wird von Salzen inkrustiert, und darauf bauen sich ev. weitere Schichten auf. Jeder »Fremdkörper», der in die Harnwege hineinkommt, scheint in entsprechender Weise eine Ausfällung auslösen zu können, sobald der Harn hinreichend mit den betreffenden steinbildenden Substanzen übersättigt ist. Wir dürfen jedoch nicht vergessen, dass wir in jedem Harn, auch im noch so normalen, ständig vereinzelte Fremdkörper in Form von abgestossenem Epithel und einzelnen Blutkörperchen haben. Steinbildung finden wir doch erst bei Übersättigung der Harnkristalloide. Auch Lichtwitz, der sonst einer der wärmsten Anhänger der Kolloidtheorie ist, verficht (1929) den selbstverständlichen Satz: »*Nur solche Stoffe können an der Bildung von Harnsteinen teilnehmen, die im Harn in übersättigter Lösung enthalten sind*».

Andrerseits darf man nach meiner Ansicht die Bedeutung der Harnkolloide für die Konkrementbildung doch nicht ganz in Abrede stellen. Sicherlich hat Swift Joly recht, wenn er sagt: »I believe it would be impossible to build up the composite structure of a urinary calculus without the presence of colloids. If the urine was a watery solution, I think that crystalline masses would still form in the urinary passages, but that they would be very different from true calculi... On the whole, I believe that both crystalloids and colloids are equally essential

for the production of calculi». Die Harnkolloide bilden in einer irreversibel ausgefällten Form also das zusammenhaltende Element in den Steinen. Wir haben verschiedene Steinformen mit verschiedenem Gehalt an organischer Substanz, dichte Steine von festem gesetzmässigen Bau und solche, die aus einem Gewirr von grösseren oder kleineren, nur lose mit geringen Mengen organischer Substanz zusammengefügten Kristallen bestehen. Ab und zu findet man einen einzelnen Kristall von solcher Grösse, dass er beim Durchgang durch den Ureter ein Passagehindernis bilden oder durch Irritation einen Ureterkrampf auslösen kann.

Die erstaunlich hohe Löslichkeit der Harnkristalloide, wie wir sie im Harn im Vergleich zur Wasserlöslichkeit finden, ist auch auf den Einfluss der Kolloide zurückgeführt worden. Wie schon vorher (siehe Kap. I) hervorgehoben wurde, haben die Forschungsresultate der letzten Jahrzehnte gezeigt, dass die Kristalloide durch den löslichkeitssteigernden Effekt, den sie auf einander ausüben, eine bedeutende Löslichkeitssteigerung der betreffenden Salzbildner verursachen können, ob nun dieser Effekt auf Ionenwirkung oder Komplexbildung beruht. Dass dieses im hohen Grade für die Löslichkeit des Calciumoxalates gilt, geht aus den in Kap. I besprochenen Versuchen hervor. J. Meyer hat, wie schon vorher gesagt, in seiner Dissertation (1927) auf der Basis von Ionenwirkung Berechnungen über die Löslichkeitssteigerung der häufigsten Sedimentbildner gemacht und hat dabei die Theorie aufgestellt, »dass die Übersättigung der stein- und sedimentbildenden Stoffe im Harn unter normalen Verhältnissen *weitaus geringer ist als man früher angenommen hat* — nicht grösser, als dass die *nachweisliche* Fähigkeit der Kristalloide, haltbare und moderat übersättigte Lösungen zu bilden, vollkommen ausreichend erklärt, weshalb sich der Harn im allgemeinen klar hält (1935)». Diese Theorie wird durch eine Reihe experimenteller Arbeiten über die Löslichkeit der Calciumphosphate und Calciumcarbonate gestützt (Holt, La Mer und Chown 1925, Hastings, Murray und Sendroy 1926—27, Sendroy und Hastings 1926—27 sowie Kugelmass und Shohl 1924). Diese Arbeiten haben den Berechnungen Meyers zugrunde gelegen. Eine weitere Stütze geben die Untersuchungen des Verfassers über die Löslichkeit des Calciumoxalates (1929) und der Harnsäure und Urate in Salzlösungen (1931), die am Carlsberg Laboratorium ausgeführt wurden.

Klemperer (1902) sprach zuerst den Gedanken aus, dass die hohe Löslichkeit der Sedimentbildner im Harn mit seinem Kolloidgehalt zusammenhinge. Lichtwitz (1928) hat die Dispersion der Harnkolloide durch Bestimmung der Goldzahl (siehe Kap. III) in 57 verschiedenen Harnen untersucht und deren Fähigkeit, Harnsäure in Lösung zu halten, verglichen. 1928 fasst er seine Versuchsresultate in folgendem Satz zusammen: »*Aus alledem folgt, dass die übergeordnete Bedingung in dem kolloidalen Zustand des Harns liegt*».

1930 hat indessen Newcomb an Harnen Dialyseversuche mit semipermeablen Membranen ausgeführt, um zu sehen, ob in dem nicht kolloidhaltigen Dialysat eine Ausfällung zustande kommt. Ich gebe hier in extenso seine »summary and conclusions» wieder:

»Against the arguments for the theory that the urinary colloids are the mechanism by which certain difficultly soluble constituents of the urine are prevented from precipitating, the experiments described in this paper have shown:

1. That no evidence was got that other colloids (starch, gelatin, serum, albumen and milk) had any effect on the solubility of such constituents (uric acid, oxalates and phosphates) in an arteficial mixture of salts resembling urine.

2. That on the dialysis of normal urine the uric acid distributed itself evenly on both sides of the dialysis membrane. This shows that the uric acid is not firmly attached to the colloids.

3. That if normal urine was dialysed and the dialysate evaporated to the concentration of the original urine no precipitation occured if the acidity was kept at, or restored to, its original value. A clear solution of all the crystalloids (including the uric acid, oxalates and phosphates) in their original concentrations could be got in the absence of colloids, so long as the acidity was kept the same.«

Eigene Versuche.

Im Zusammenhang mit meinen Fütterungsversuchen habe ich an 256 Tieren die Schutzkolloidwirkung bei den verschiedenen Harnen, sowie sie mit Hilfe der Goldzahlbestimmung gemessen wird, mit der Steinfrequenz verglichen.

Eine Serie von 35 Tieren wurde durch Goldzahlbestimmungen 10 Wochen lang verfolgt (5 Mal). Von diesen 35 Tieren hatten 31 eine konstante Goldzahl, die übrigen vier variierten. Die Unsicherheit in einer einmaligen Bestimmung beträgt hier also 11.4 % ± 5.4 %.

Die Bestimmungen wurden an Tieren aus den Serien II B, II C, III A, III B_1, sowie weiter an einigen Tieren mit magnesiumarmer, azidotischer Kost (hier III C genannt) ausgeführt.

Versuchsresultate:

TABELLE 18.

Untersuchungen über Schutzkolloidgehalt und Steinfrequenz.

Kostform	♂							♀						
	Totale Anzahl Tiere	Positive Goldzahl			Negative Goldzahl			Totale Anzahl Tiere	Positive Goldzahl			Negative Goldzahl		
		Anzahl Tiere	Davon mit Steinen		Anzahl Tiere	Davon mit Steinen			Anzahl Tiere	Davon mit Steinen		Anzahl Tiere	Davon mit Steinen	
			Anzahl Tiere	%		Anzahl Tiere	%			Anzahl Tiere	%		Anzahl Tiere	%
II B	35	33	10	30	2	2	100	31	7	0	0	24	3	12.5
II C	55	50	38	76	5	3	60	40	5	4	80	35	22	63
III A	6	4	1	25	2	0	0	3	0	0	0	3	0	0
III B	34	29	22	76	5	3	60	43	4	2	50	39	17	44
III C	6	4	4	100	2	2	100	3	3	1	33	0	0	0
Summe	136	120	75	62.5	16	10	62.5	120	19	7	37	101	42	41.6

Das Auftreten von Steinen scheint an die Kostform und das Geschlecht der Tiere gebunden, nicht aber von der Goldzahl im Harn abhängig zu sein. Ich habe deshalb die Resultate aus den verschiedenen Gruppen zu einer einheitlichen Tabelle zusammengestellt.

TABELLE 19.

Männchen: 136 Tiere.			
Positive Goldzahl	120 (88 %).	*Negative Goldzahl*	16 (12 %).
Davon mit Steinen	75 (62.5 %).	Davon mit Steinen	10 (62.5 %).
Weibchen: 120 Tiere.			
Positive Goldzahl	19 (16 %).	*Negative Goldzahl*	101 (84 %).
Davon mit Steinen	7 (37 %).	Davon mit Steinen	42 (41.6 %).

Die Steinfrequenz ist also dieselbe, ob nun der Schutzkolloidgehalt gut oder schlecht ist. Diese Versuchsresultate sprechen klar dagegen, dass der Kolloidgehalt des Harns — so wie er als Schutzeffekt für ein Goldsol gemessen werden kann — irgendeine entscheidende Bedeutung für die Calciumoxalatsteinbildung hat. Da auch — in einer geringeren Anzahl Fälle — bei meinen Versuchen Phosphatsteine gebildet wurden, wage ich, gestützt auf Newcombs und eigene Experimente, den Schutzeffekt der Harnkolloide gegen Steinbildung in den Harnwegen zu verneinen.

Zusammenfassung. Kap. VII.

Der Schutzkolloidgehalt des Harns ist durch Bestimmung der Goldzahl an 256 Tieren untersucht worden. Die männlichen Tiere zeigen durchgehend einen guten Schutzkolloidgehalt (88 % mit positiver Goldzahl). Die weiblichen Tiere haben einen überwiegend schlechten Schutzkolloidgehalt (84 % mit negativer Goldzahl). Trotzdem ist die Steinfrequenz bedeutend niedriger bei den weiblichen Tieren mit Ausnahme derjenigen Tiere, die unter der magnesiumärmsten Kost stehen.

Die Steinfrequenz ist innerhalb ein und derselben Gruppe dieselbe, gleich ob der Schutzkolloidgehalt gut oder schlecht ist, und sie ist abhängig von der Zusammensetzung des Futters.

KAP. VIII.

Die Bedingungen für die Entstehung von Calciumoxalatsteinen.

In der vorliegenden Arbeit ist gezeigt worden, dass es möglich ist, experimentell Calciumoxalatsteine an Ratten zu erzeugen. Im folgenden wird eine Analyse der Bedingungen für die Entstehung von Calciumoxalatsteinen gegeben:

I. Eine erhöhte Calciumausscheidung im Harn erhöht das Ionenprodukt des Calciumoxalates, sowie auch der übrigen Calciumsalze und steigert dadurch das Risiko für Steinbildung. Eine derartige erhöhte Calciumausscheidung mit dem Harn ist in vorliegender Arbeit erreicht worden:

a) Durch Magnesiummangel, bei sowohl hoher als auch niedriger Zufuhr der fettlöslichen Vitamine.

b) Durch relativen Calciummangel bei unzureichender Zufuhr von fettlöslichen Vitaminen. Durch niedrige Calciumzufuhr bei magnesium- und vitaminreicher Kost habe ich eine negative Calciumbilanz erhalten, jedoch nur in einem einzigen Falle eine leichte Erhöhung der Calciumausscheidung im Harn gefunden. Das Vorkommen von Steinen in den Gruppen 213 und 219 (vitaminreiche Kost mit niedrigem Calciumgehalt) zeigt jedoch, dass die Kost hier in irgendeiner Beziehung mangelhaft ist.

c) Bei allzu grossem Überschuss an sauren Radikalen in der Kost.

II. Eine niedrige Magnesiumausscheidung im Harn senkt die Löslichkeit des Calciumoxalates und vermehrt dadurch das Risiko für die Ausfällung des Salzes. Eine solche niedrige Magnesiumausscheidung tritt infolge von magnesiumarmer Kost auf.

III. Ein gesteigerter Oxalsäuregehalt im Harn vermehrt das Risiko für die Steinbildung. Diese Steigerung wird einerseits an gewissen Individuen durch Magnesiummangel in der Nahrung hervorgerufen, und dann ist sie wahrscheinlich endogen bedingt. Andrerseits wird sie durch exogene Oxalsäurezufuhr verursacht. Im letzteren Falle scheint die Resorbierbarkeit der Oxalsäure bei gleichzeitiger Magnesiumzufuhr gesteigert zu werden.

Wie oben ausgeführt, greift der Magnesiummangel also an drei verschiedenen Punkten in die Entstehung von Calciumoxalatsteinen ein.

a) Wird die Magnesiumausscheidung im Harn und damit seine Fähigkeit, Calciumoxalat in Lösung zu halten, herabgesetzt. Dieses wird konstant erreicht.

b) Wird die Calciumausscheidung mit dem Harn erhöht.

c) Wird die Oxalsäureausscheidung mit dem Harn erhöht.

Die unter b) und c) beobachteten Phenomene sind nicht konstant. Man findet sie an gewissen Tieren, an anderen nicht. Dieses ist jedoch erklärlich, denn sie haben eine Störung im Calciumumsatz des Tieres, bzw. eine Störung in einem anderen Prozess, der zu erhöhter Oxalsäureausscheidung führt, zur Voraussetzung.

Die Annahme, dass die Entstehung der Oxalatsteine nur an diese Bedingungen gebunden wäre, ist sicher unrichtig. *Barr* (1932) hat ganz sicher recht, wenn er nach Überprüfung der Möglichkeiten zur Steinbildung zu dem Schluss kommt: »From this evidence it seems quite probable, that kidney stones may be associated with general changes in calcium metabolism» (siehe Einleitung).

In den vorliegenden Tierserien ist in einer geringeren Anzahl der Fälle Bildung von Phosphatsteinen beobachtet worden. Die Reaktion des Harns, sowie sein Gehalt an den verschiedenen Calciumsteine bildenden Säuren (Oxalsäure, Phosphorsäure, Kohlensäure) im übrigen, dürfte im einzelnen Falle bestimmend dafür sein, welches der Calciumsalze ausfällt, sobald die Calciumausscheidung so stark gesteigert ist, dass das Löslichkeitsprodukt des betreffenden Steinbildners überschritten wird. Nur unter besonderen Verhältnissen wird das Calcium als Oxalat gefällt. Zu diesen speziellen Verhältnissen müssen in erster Linie niedriges Harn-pH, Magnesiummangel und Oxalsäurezufuhr gerechnet werden.

Zusammenfassung. Kap. VIII.

Oxalatsteinbildung kann vor allem in den Fällen erwartet werden, wo eine erhöhte Harncalcium- und Oxalsäureausscheidung durch den Harn mit niedrigem Harn-pH und Magnesiummangel zusammenfällt.

KAP. IX.

Prophylaxe und Therapie gegen Calciumoxalatsteine.

Lichtwitz (1929) schreibt in v. Bergmanns Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie: »Das therapeutische Bestreben wird auf die Lösung der krystallinen Steinbestandteile gerichtet. Dafür besteht ... für das Calciumoxalat gar keine ... Möglichkeit.» Und im selben Jahr sagt Pannewitz (1929), man könne auf diese Art von Steinen keinen wesentlichen diätetischen Einfluss ausüben. Mizuno (1935) schreibt: »Bei der diätetischen Behandlung von Oxalatsteinen weiss man keine spezifische Massnahme ausser der Beschränkung von kalk- und oxalathaltigen Speisen». Nach J. Meyer (1927) weisen alle chirurgischen Handbücher darauf hin, dass es unmöglich ist, einmal gebildete Steine aufzulösen. Meyer selbst ist es indessen in einigen Fällen gelungen durch permanente Salzsäuredurchspülung der Blase darin befindliche Phosphatcarbonatsteine aufzulösen. Fujimaki (1926) und später Higgins (1934) haben durch Gaben von Fischlebertran Phosphatsteine an Versuchstieren zum Verschwinden gebracht. Durch den Vitaminmangel war die Harnreaktion nach der alkalischen Seite hin verschoben worden, mit der Tranzugabe wurde wieder eine saure Reaktion erzielt. Hermann (1935) hat durch Ansäuerung des Harns mittels Glukonsäuregaben per os experimentell in die Blase von Kaninchen eingeführte Phosphatsteine zur Auflösung gebracht. Higgins (1935) teilt mit, dass an 23 Patienten Nierensteine »to large to pass spontaneously from the kidney have undergone complete solution» durch Behandlung mit »acid-ash diet», reich an Vitamin A. In einem Teil der Fälle ist es auch Mizuno (vergl. Kap. V, S. 101) gelungen, mit vitaminreicher Kost + Magnesium röntgenologisch festgestellte Steine aufzulösen. Er schreibt über seine Versuche: »Die Kost, die die Steine völlig auflösen kann, ist Ca- und P-freie Kost mit Zusatz von Magnesiumsulfat. Im Verlaufe misslungener Versuche, Steine aufzulösen, hat sich die Zusammensetzung der Steine zu Calcium- und Magnesiumphosphat geändert.»

A. Eigene Versuche, durch diätetische Therapie gebildete Oxalatkonkremente wieder aufzulösen.

Serie A. Sechs Weibchen mit röntgenologisch festgestellten Steinen wurden $2\,^1/_2$ Monate auf die vitaminarme Grundkost I mit reichlichem Magnesiumzuschuss (3.11 mg Mg/g Trockenkost) gesetzt, worauf sie getötet und obduziert wurden. Das Resultat geht aus Tab. 20 hervor.

TABELLE 20. **Therapieversuch A.**

6 Weibchen mit röntgenologisch konstatierten Steinen wurden 10 Wochen mit Grundkost I und Mg-reichem Salzgemisch gefüttert.

Tier Nr.	Röntgenbefund vor der Therapie			Obduktionsbefund				
	Rechte Niere	Linke Niere	Blase	Rechte Niere	Linke Niere	Blase	Analyse	Bem.
234	+	+	—	Grosses Konkrement an der Papille	Papille stark destruiert, kleiner Stein	0	Caox + Phosph.	—
235	+ Ca-rand	+	—	do	Grosses Konkrement an d. Papille	0	Caox + Erdalkaliphosph.	Sklerose
237	+	—	—	do	0	0	Caox, Spur P	—
243	+	+	—	do	0	0	Caox	—
245	+ Ca-rand	+	—	do + Ureterkonkrement	Stein im Becken	0	Erdalkaliphosphat + Caox	Sklerose
249	+	—	—	Kleines Papillenkonkrement	0	0	Caox	—

Die Steine haben sich nach dieser Zeit, nach der Okularbesichtigung zu urteilen, unbeeinflusst gehalten. Diese Tatsache kann jedoch kaum überraschen, da ja der Calciumumsatz gewöhnlich unter dieser Kost Störungen mit hoher Harncalciumausscheidung mit sich führt. Führt man also einem Tier, das nicht nur an Magnesiummangel leidet, sondern auch aus anderen Gründen einen gestörten Calciumumsatz hat, Magnesium zu, so kann man kaum eine Auflösung der vorhandenen Steine erwarten.

Gibt man dagegen eine in bezug auf Vitamine, Calcium und Magnesium vollwertige Kost, kommt die Calciumbilanz des Tieres wieder ins Gleichgewicht, wobei die zuvor hohe Harncalciumausscheidung stark vermindert wird. Dabei beobachtet man eine Entkalkung von früher entstandenen Steinen, wenn das Nierenparenchym nicht allzu sehr geschädigt ist.

Serie B. Sechs Männchen mit röntgenologisch nachgewiesenen Steinen bekamen zwei Monate lang eine an A-, B-, C-, D- und E-Vitamin reiche Kost, die auch reichlich Calcium und Magnesium enthielt. Danach wurden die Tiere getötet und obduziert. Die Versuchsresultate sind in Tabelle 21 wiedergegeben (siehe auch G. Hammarsten, 1936).

Die vier gelungenen Versuche in *Serie B* deuten darauf hin, dass die Calciumoxalatsteine trotz ihrer Härte und Schwerlöslichkeit doch unter günstigen Löslichkeitsbedingungen entkalkt werden können. Diese Bedingungen sind: niedriger Calcium- und hoher Magnesiumgehalt im Harn. Das Nierenparenchym darf dabei nicht in allzu hohem Grade geschädigt sein. Die organischen Bestandteile der Steine, deren sogenanntes Stroma, ist nicht löslich (Swift Joly, Lichtwitz). Bei Tier Nr. 4 war das entkalkte Stroma fest mit der Nierenbeckenschleimhaut ver-

TABELLE 21. **Therapieversuch B.**

6 Männchen mit röntgenologisch nachgewiesenen Steinen bekamen zwei Monate lang eine an A-, B-, C-, D- und E-Vitamin reiche Kost.

Tier Nr.	Röntgenbefund vor der Therapie			Obduktionsbefund				
	Rechte Niere	Linke Niere	Blase	Rechte Niere	Linke Niere	Blase	Analyse	Bem.
1	—	?	+	0	Weiches organ. Gerüst[1]	0	—	—
2	+	—	?	Gerüst	0	Stein	Caox	—
3	+	+	—	Gerüst	Gerüst	0	—	—
4	+	+	—	Grosses Gerüst, an d. einen Kante noch kalkhaltig	0	0	Caox	—
5	+	+	—	Stein	0	0	Caox + Spur P	Sklerose
6	+Ca-R.	+	?	Stein+Calciumrand[1]	Ca-Rand	0	Caox	Starke Sklerose

[1] Siehe Erklärung unter Abb. 39.

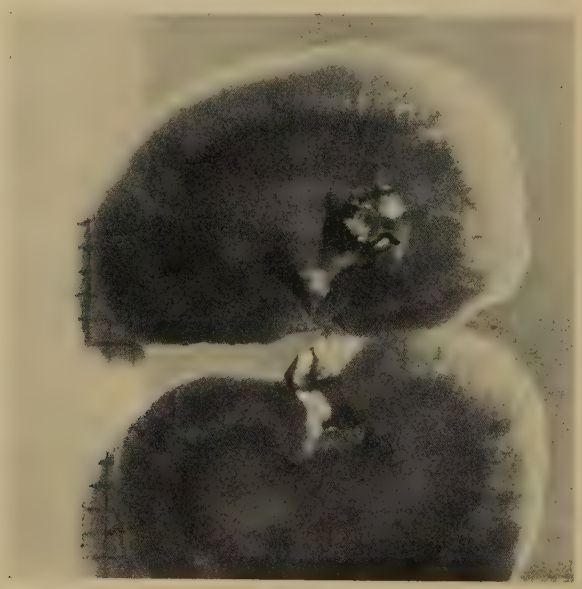


Abb. 39. Rechte Niere von Tier Nr. 4. Die Hälfte der Papille ist seitlich abgebogen, sodass das Gerüst sichtbar ist. Dieses besteht aus weicher organischer Substanz, die gleichzeitig mit dem Calciumsalz gefällt worden und nach der Auflösung des Calciumsalzes zurückgeblieben ist. In diesem Falle ist das Gerüst fest mit der Nierenbeckenschleimhaut verbunden. Die eingeramte untere Kante enthält Calciumoxalat. Die weisse Kante im Parenchym ist aus Mikrosteinen in den Kanälchen gebildet. (Über Mikrolithiasis siehe Kap. II.) Bei derartigem Calciumrand zeigt die Niere immer Sklerose. Trotz der so weit fortgeschrittenen Parenchymzerstörung ist der Stein also so gut wie vollständig entkalkt.

bunden, in den übrigen Fällen lag es als ein unbedeutender weicher Fetzen lose im Nierenbecken. Es ist klar, dass ein derartiges Stroma ebenso wie ein Stein ein Passagehindernis bilden kann, wenn es den Ureter blockiert. Andrerseits dürfte es doch nicht die Reizung in den Harnwegen verursachen, die ein harter und oft scharfkantiger kristallinischer Stein beim Passieren durch den Ureter auslöst. Auch kann man von dem Stroma keine Drucknekrosen erwarten. Eine Entkalkung des Steines muss, auch wenn das Stroma im Nierenbecken zurückbleibt, sehr zu wünschen sein. Dazu kommt, dass ein in der Auflösung begriffener Stein oft spontan in kleine Partikelchen zerfällt, die dann den Ureter passieren können. Higgins (1935) hat unter seinen Patienten zwei solcher Fälle beobachtet: unter vitaminreicher, saurer Kost zerfielen die Nierensteine und passierten in Form von nahezu 300 Partikel.

Die letztgenannten Versuche sind nur als vorbereitend zu betrachten. Sie werden an einem grösseren Tiermaterial fortgesetzt.

B. Vorschläge für die Prophylaxe und Therapie bei Oxalatsteinbildung.

Die Erfahrungen über den Mechanismus bei der Oxalatsteinbildung an Ratten, die durch diese Arbeit gewonnen sind, können selbstverständlich nicht ohne weiteres auf die Bildung derartiger Steine am Menschen übertragen werden. Die Richtlinien für die prophylaktischen und eventuell therapeutischen Massnahmen gegen Calciumoxalatsteine decken sich indessen mit den allgemein angestrebten Richtlinien für die Erlangung und Aufrechterhaltung eines guten Gesundheitszustandes.

Befürchtet man Entstehung von Oxalatsteinen, ist daher eine adäquate Zufuhr von Calcium, Magnesium und Phosphor in leicht resorbierbarer Form neben ausreichender Zufuhr aller notwendigen Vitamine anzuraten. Oxalsäurereiche Nahrungsmittel sollen ausserdem vermieden werden.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung Kap. IX.

Röntgenologisch konstatierte Steine sind durch 2 Monate lange Verfütterung einer an Calcium, Magnesium und Vitaminen reichen Kost entkalkt worden. Mit Magnesiumzufuhr allein konnte dieses Resultat nicht erreicht werden.

Bei Bildung von Calciumoxalatsteinen in den Harnwegen ist daher eine Kost mit adäquater Zufuhr aller bekannten Vitamine und der *notwendigen Mineralien in gut resorbierbarer Form* zu empfehlen. (Bei allzuhoher Zufuhr von Calcium und Magnesium in schwer resorbierbarer Form kann der Organismus Mangel an diesen Stoffen leiden, eben weil die Resorption derselben erschwert ist.) Am besten führt man die Mineralstoffe in Form von Milchprodukten und Gemüse zu (vergl. Kap. X). Oxalatreiche Nahrungsmittel sollen vermieden werden.

KAP. X.

Der menschliche Bedarf an Calcium, Magnesium und Phosphor, sowie der Gehalt unserer gebräuchlichsten Nahrungsmittel an diesen Stoffen. Eine Übersicht über oxalsäurereiche Vegetabilien.

Die Tendenz, einen grossen Teil unseres Kaloriebedarfs mit Kohlehydrat in gereinigter Form (feingesiebtes Mehl, Zucker) zu decken, macht sich immer mehr in unseren Kulturländern geltend, und damit wird auch die Frage über den menschlichen Mineral- und Vitaminbedarf mehr und mehr aktuell.

Für die Nahrungsmittelphysiologen hat der Calcium- und Phosphorumsatz lange im Vordergrund des Interesses gestanden. Unser Tagesbedarf an diesen Stoffen ist einigermassen gut bekannt. Der Magnesiumumsatz hat allzulange vor dem Interesse für den Calciumumsatz zurücktreten müssen. Durch Untersuchungen von Lavollay (1932), McCollum, Kruse und Orent u. Mitarb. (1932—34), Sjollema und Seekles (1932—33), Tufts und Greenberg (1936), sowie durch die vorliegende Arbeit wird deutlich belegt, dass ein Mangel an Magnesium wesentliche Störungen im Stoffwechsel des Organismus hervorrufen kann. McCollum u. Mitarb. haben u. a. bei Magnesiumdefizit an einem Hunde Entkalkung des Skelettes gefunden, Tufts u. Greenberg haben dabei eine Anhäufung von Calcium in den Nieren gesehen. Die Beziehung des Magnesiums zum Calcium- und Phosphorumsatz ist in einem vorhergehenden Kapitel berührt worden. Der menschliche Bedarf an Magnesium ist nur wenig untersucht.

Tabelle 22 enthält aus der Literatur zusammengestellte Werte für den Calcium-, Magnesium- und Phosphorbedarf des Menschen.

Kürzlich hat Leitch (1937) auf Grund der in der Literatur zugänglichen Daten eine ausgezeichnete Zusammenstellung des menschlichen Minimumbedarfs an Calcium in den verschiedenen Altersgruppen gegeben. Der Calciumbedarf während der Zeit des Wachstums ist mit Rücksicht auf das beste Wachstum und die schnellste Knochenkonsolidierung angegeben (d. h. an der Calciumzufuhr bei der ökonomisch gut situierten Jugend berechnet). Bei der Berechnung des Milchbedarfs geht Leitch von den Berechnungen Orrs aus, dass $^2/_3$ des Calciums der Kost durch Milch gedeckt wird. Wie aus Tabelle 23 hervorgeht. sind Leitchs Werte bedeutend höher als die in Tabelle 22 angegebenen. Auffällig ist der hohe Calciumbedarf im Pubertätsalter.

TABELLE 22.

Der menschliche Bedarf an Calcium, Magnesium und Phosphor pro Tag in Gramm.

	Calcium Stand.- Bedarf	Min.-	Magnesium	Phosphor Stand.- Bedarf	Min.-	Autor
Erwachsene	—		0.40–0.60	—		Lapicque et Richet (1895)
»	—		≧0.45	—		Renvall (1904)
» 70 kg, pr. Individuum	0.68	0.45	—	1.32	0.88	Sherman (1932)
Kinder, 3—13 Jahre pr. Individuum	1.0	—	—	1.30	—	»
Kinder, pr. kg Körpergew.	0.03–0.04		> 0.015	0.06–0.07		Petrunkina (1934)
Schulkinder, pr. kg Körpergew.	0.045–0.050		—	0.06–0.07		Daniels u. a. (1935)
Kinder vor Schulalter, pr. kg Körpergew.	—		0.013	—		Daniels u. Everson (1936)
Gravide und stillende Frauen pr. Individuum	1.4[1]		0.45	1.70[1]		Coons und Blunt (1930)
do. do.	1.6–1.8		—	—		Toverud (1934)

[1] Bei hinreichend Sonne, sonst mehr.

TABELLE 23.

Der tägliche Minimumbedarf an Calcium und Milch nach Leitch.

Alter in Jahren	Calciumbedarf in g	Milchbedarf in ccm, entspr. $^2/_3$ des Calciumbedarfs
0.5—2	0.8	440
2—9	0.9	500
9—10	1.0	560
10—11	1.267	700
11—12	1.375	760
12—13	1.341	750
13—14	1.494	830
14—15	1.381	770
15—16	1.937	1080
16—17	1.841	1030
17—18	1.231	685
18—19	1.0	560
19—20	0.9	500
20—21	0.8	440
21—22	0.7	390
22—24	0.6	330
> 24	0.55	300

Am grössten scheint der Bedarf an Mineralien während der Laktationsperiode zu sein. An der Ratte haben Goss und Schmidt (1928—29) zeigen können, dass eine sonst ausreichende Calciumzufuhr bei der Gravidität mit 20 % und während der Laktation mit mehr als 100 % erhöht werden muss. Bei einigen Frauen mit reichlicher Milchproduktion haben Macy, Hunscher, Nims und McGosh (1930) zeitweise eine negative Calciumbilanz gefunden, obwohl die Kost pro Tag je 2 g Calcium und Phosphor enthielt.

Besonders für Calcium kann man den Bedarf des Organismus nur höchst approximativ bestimmen. Ausser unter den eben geschilderten Verhältnissen — Wachstum, Gravidität — wechselt der Calciumbedarf auch mit der Art der Nahrung und mit deren Gehalt an Magnesium und Vitaminen. Tab. 24 enthält den täglichen Nahrungsbedarf der Frau nach einer Zusammenstellung von Garry und Stivens (1936). Der Standardbedarf des Mannes kann zu 10 % höher geschätzt werden als derjenige der Frau.

TABELLE 24.

Der tägliche Nahrungsbedarf der Frau unter gewöhnlichen Verhältnissen, sowie bei Gravidität und Laktation nach der Zusammenstellung von Garry und Stiven (G. u. S.) und nach den Empfehlungen des technischen Komitees des Völkerbundes (L. N. T. C.). Magnesium nach Coons und Blunt.

	Standardbedarf	Bei Gravidität	Bei Laktation	Autor
Kalorien	2100 + 300 für Arbeit	2500 + 300 für Arbeit	2700—3200 + 300 für Arbeit	G. u. S.
	2400 + 50 pro Stunde Arbeit	2400 + 50 pro Stunde Arbeit	3000 + 50 pro Stunde Arbeit	L. N. T. C.
Protein	64 g	70—119 g	84—104 g	G. u. S.
	1 g pro Kg/Körpergew.	2 g pro Kg/Körpergew.	2 g pro Kg/Körpergew.	L. N. T. C.
Fett	80 g	$\geqq$ 100 g	$\geqq$ 100 g	G. u. S.
Calcium	0.68 g	1—2 g	1—2 g	»
	—	2 g	2 g	L. N. T. C.
Magnesium	—	> 0.45 g	> 0.45 g	Coons und Blunt
Phosphor	1.23 g	bis zu 2 g	bis zu 2 g	G. u. S.
Eisen	11.5 mg	18 mg	12.5—15.5 mg	»
Vit. A.		9000 I. E.	9000 I. E.	L. N. T. C.
» B.		150—250 I. E.	150—250 I. E.	»
» C.		870—1120 I. E.	870—1120 I. E.	»
» D.		340 I. E.	340 I. E.	»
» E.	Important			

Der Bruttogehalt der Nahrung an Mineralien ist indessen nicht gleichbedeutend mit der Menge, die sich der Organismus zunutze machen kann. Die Resorbierbarkeit für die Mineralien der verschiedenen Nahrungsmittel ist höchst verschieden. Die Mineralstoffe der Milch werden mit Leichtigkeit resorbiert. Vom Mineralgehalt im Gemüse scheint nur ein Teil der Resorption zugänglich zu sein. Horwitt, Cowgill und Mendel (1936) haben beispielsweise bei der HCl-Pepsindigestion von Spinat nur 30 % seines Calciumgehaltes und 40 % seines Eisengehaltes extrahieren können. Weiter beeinflusst der Gehalt an Fett und verschiedenen Fettsorten die Mineralresorption. Givens (1917) hat gezeigt, dass eine schlechte Ausnutzung von Fett und Fettsäuren die Calciumausscheidung in den Faeces auch bei relativ reichlicher Calciumzufuhr erhöhen kann. Boyd und Lyman (1930) und Boyd, Crum und Lyman (1932) haben bei ihren Versuchen an jungen, wachsenden Ratten bei einer Calciumverabfolgung von 37—56 mg pro Tag und Tier, in Form von Calciumseifen gegeben, eine Resorbierbarkeit von 25 %

für Calciumstearat, 38 % für Calciumpalmitat, 90 % für Calciumoleat und 72 % für gemischte Seifen aus Schweineschmalz gefunden. Bei einer etwas geringeren Zufuhr von Calciumseifen war die Ausnutzung etwas besser, aber die Resorbierbarkeit der verschiedenen Seifen richtete sich immer noch nach der Art der Fettsäuren. Westerlund (1934) hat durch Zufuhr von Tripalmitin an Ratten Störungen im Calciummetabolismus, manchmal negative Calciumbilanz verursacht. Dieses Verhalten ist ausserordentlich wichtig bei der Wahl zwischen Margarine und Butter. 30—40 % der Glyceride des Butterfettes sind Oleine. Die Margarinesorten, die hauptsächlich gesättigte Fettsäuren enthalten, sind also für den Calciumumsatz bedeutend ungünstiger als Butter. Die Laurinsäure, die zu 25 % in gewissen Pflanzenbuttersorten enthalten ist und deren weiche Butterkonsistenz ermöglicht, hat trotz ihres niedrigen Schmelzpunktes ein schwerlösliches Calciumsalz. Der Zusatz dieser Fettsäure zur Margarine ist also für den Calciumumsatz kein Gewinn (Widmark und Neymark, 1936).

Die Zubereitung der Nahrung spielt für ihren Mineralgehalt eine grosse Rolle. Beim Kochen von Gemüse, Fleisch und Fisch geht ein grosser Teil des Mineralgehaltes der Nahrungsmittel in die Brühe über (Berg 1926). Wird diese abgegossen, was beim Kochen von Gemüse und Fisch wenigstens in Schweden sehr häufig vorkommt, geht damit ein grosser Teil der Mineralbestandteile verloren.

Berechnungen über den Mineralgehalt der verzehrten Nahrungsmittel müssen deshalb, wenn sie sich auf die Bestimmungen des Mineralgehaltes an frischen Nahrungsmitteln gründen, oft höhere Ziffern liefern als die dem Organismus wirklich zugeführten Beträge. Mit dieser Reservation bringt Tabelle 25 eine Übersicht der in der Literatur zugänglichen Angaben über die mit der Nahrung zugeführten Mengen Calcium, Magnesium und Phosphor für einige Völker. Die individuelle Zufuhr variiert selbstverständlich innerhalb der verschiedenen Schichten der Bevölkerung und nach den Vermögensverhältnissen in weiten Grenzen. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte. Mit Standardmenge ist nach Sherman der Minimumbedarf + 50 % zu verstehen. Abramsons (1936) Werten für Schweden hat die Haushaltsuntersuchung der Sozialverwaltung im Jahre 1933 als Unterlage gedient. Sie beziehen sich auf die Kost bei Arbeiterfamilien in dem betr. Jahre und representieren eine Auswahl von »besonders ordentlichen und umsichtigen Familien». Über die Resultate der Zusammenstellung von Schweden schreibt Abramson: »Die erwähnten Resultate weichen insofern von manchen anderen Untersuchungen ab, als der berechnete Bedarf an gewissen Mineralien weitaus geringer zu sein scheint als erwartet war. Andrerseits leidet offensichtlich auch unter dieser Voraussetzung ein nicht geringer Teil der Frauen während der Gravidität und Laktation Mangel an Mineralzufuhr schon im Vergleich zu dem, was man als Minimumbedarf ansehen muss. Legt man den Standardbedarf dem Vergleich zugrunde, wächst der benachteiligte Prozentsatz beträchtlich. . . Unterhalb der von der Sozialverwaltung untersuchten Gruppen liegt ein erheblicher Teil der Bevölkerung. Deren Verhältnisse sind nicht bekannt. Man darf eher erwarten, dass sie schlechter sind.»

TABELLE 25.

Durchschnittlicher Konsum pro Tag und Individuum in Gramm.

Land	Calcium	Magnesium	Phosphor	Autor
Amerika				
bei einer Kaloriezufuhr von 2500—3000 (15 Männer, 5 Frauen)	0.66	0.28	1.40	Sherman, Mettler u. Sinclair (1910).[1]
Ägypten		1.50—1.80		Schrumpf-Pierron (1932).[1]
England				siehe Orr hier unten.
Finnland				C. Tigerstedt (1929).[1]
Männer: (64 Pers.) mittlerer Verbrauch	2.28	1.05	3.30	
Minimumverbrauch	0.64	0.50	1.81	
Frauen: (57 Pers.) mittlerer Verbrauch	1.55	0.67	2.15	
Minimumverbrauch	0.39	0.30	0.85	
Japan	0.28	0.41	2.12	Rubner (1920).[2]
Schweden				
pro 3000 Kal. Arbeiterhaushalt	1.04	0.32	1.60	Abramson (1936).
pro Verbrauchseinheit und Tag für das ganze Land	1.200	0.35	1.848	»
Minimum p. Verbrauchseinheit, Arbeiter	0.475—0.550		1.00—1.10	»
Deutschland	0.87	0.35	1.95	Rubner (1920).[2]

[1] Den Berechnungen liegt der Konsum der Versuchspersonen an verschiedenen Nahrungsmitteln zugrunde.

[2] Auf Grund des totalen Lebensmittelverbrauchs in diesen Ländern berechnet.

Für »The United Kingdom» hat Orr (1936) eine Zusammenstellung über den Gehalt der englischen Kost an verschiedenen Nährstoffen, sowie ihren Gehalt an Calcium, Phosphor und Vitaminen veröffentlicht. Seine graphische Zusammenstellung hierüber, wie auch eine Tabelle über seine Gruppierung der Bevölkerung nach dem Einkommen sind in Abb. 40 und Tabelle 26 wiedergegeben.

TABELLE 26.

Classification of the population by income groups and average food expenditure per head in each group (Orr, 1936).

Group	Income per head per week	Estimated average expenditure on food	Estimated population of group	
			Numbers	Percentage
I	Up to 10 s.	4 s.	4.500.000	10
II	10 s. » 15 »	6 »	9.000.000	20
III	15 » » 20 »	8 »	9.000.000	20
IV	20 » » 30 »	10 »	9.000.000	20
V	30 » » 45 »	12 »	9.000.000	20
VI	Over 45 »	14 »	4.500.000	10

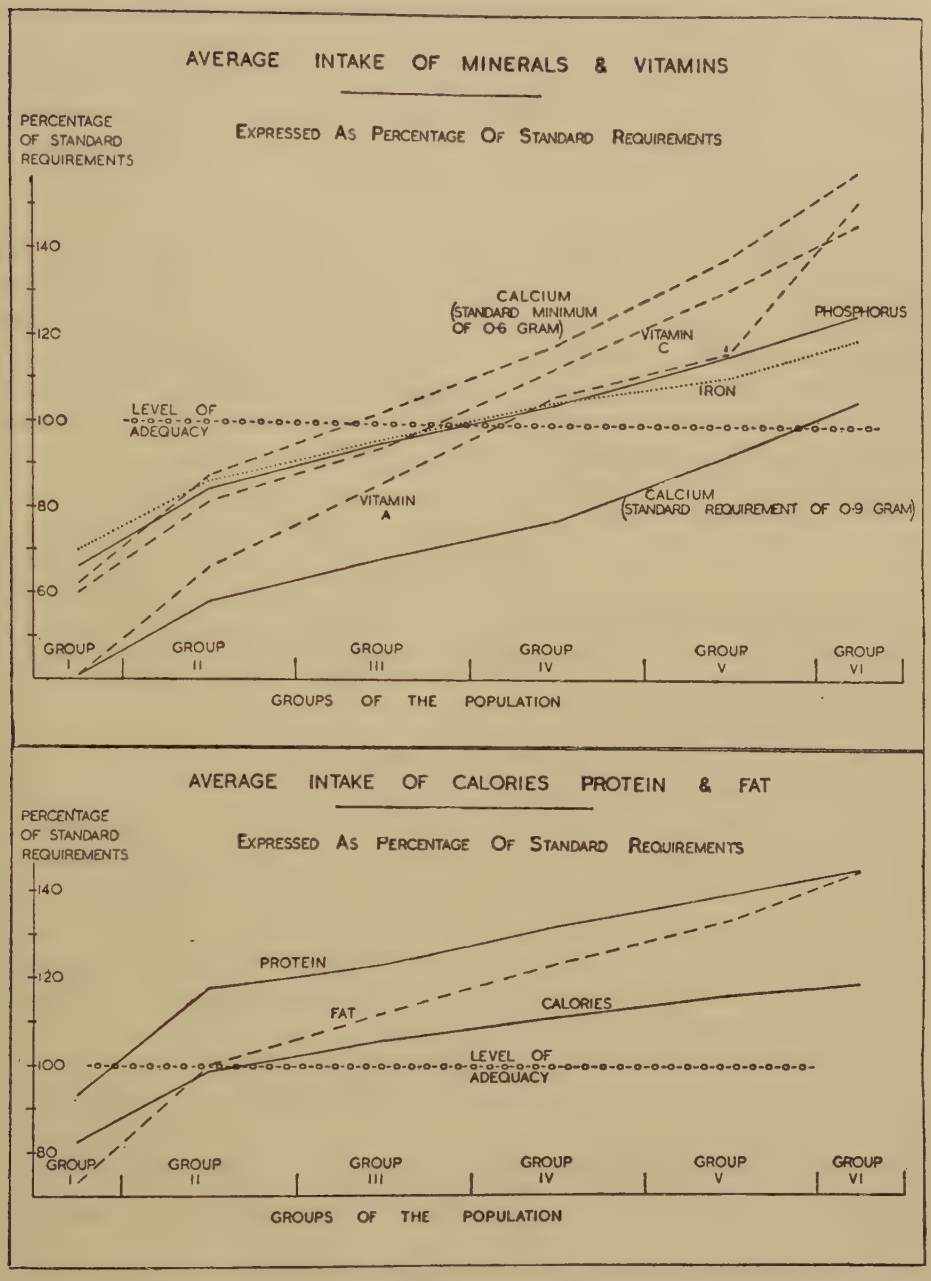


Abb. 40. Mittlerer Verbrauch an Mineralien und Vitaminen bei der englischen Bevölkerung nach Orr.

Während der Bedarf an Kalorien, Fett und Eiweiss bei ca. $^3/_4$ der englischen Bevölkerung erfüllt ist, hat nur ca. die Hälfte der Bevölkerung ihren Bedarf an Mineralien und Vitaminen gedeckt. Nimmt man den Standbedarf statt des Mini-

mumbedarfs als Ausgangspunkt für den Vergleich zwischen Calciumbedarf und -Zufuhr, erhält nur die höchste Einkommenklasse — 10 % der Bevölkerung — eine Calciumzufuhr, die den Standardbedarf übersteigt.

Für Schweden scheint die Calcium- und Phosphorzufuhr im allgemeinen höher zu sein als für die englische Bevölkerung, jedoch kaum ausreichend für gravide und stillende Frauen.

Für sämtliche angegebenen Länder mit Ausnahme für Finnland und Ägypten liegt die Bruttozufuhr von Magnesium also unterhalb der von Lapicque u. Richet und Renvall angegebenen Werte. Man kann daher mit ziemlicher Sicherheit vermuten, dass die Magnesiumzufuhr der Bevölkerung von sowohl Amerika, Deutschland und Schweden niedrig ist. In Übereinstimmung mit Delbet hat auch Javillier (1930) betont, dass unsere Nahrung zu arm an Magnesium ist.

Nach der Zusammenstellung von Abramson betrugen die zugeführten Mineralmengen für den Arbeiterhaushalt in Gramm pro 3000 Kalorien:

	Ca	Mg	P
1913—14	1.26	0.39	1.94
1933	1.04	0.32	1.60

Die steigende Frequenz der Oxalatsteine in Schweden in den zwei letzten Jahrzehnten kann deshalb nach Meinung des Verf. gegen den Hintergrund der sinkenden Mineralzufuhr betrachtet werden.

Mit grösster Wahrscheinlichkeit ist es auch kein Zufall, dass die seit langem beobachtete hohe Frequenz von Calciumoxalatsteinen in Japan mit sehr niedriger Calcium- und relativ niedriger Magnesiumzufuhr, sowie einer allzu niedrigen Calcium-Phosphor-Quote zusammenfällt. In Finnland dagegen, wo man einen hohen Calcium- und Magnesiumkonsum hat, ist die Harnsteinfrequenz niedrig (Korhonen).

In der schwedischen Kost kommt nach Abramson $^4/_5$ des Kalkes von Milch, Sahne, Butter und Käse. Die Zufuhr von Meiereiprodukten ist desto wichtiger, weil sie Calcium in sehr leichtresorbierbarer Form zu enthalten scheinen. Erfreulicherweise weiss man allgemein mehr und mehr die Bedeutung der Milch als gesundheitsförderndes Nahrungsmittel zu schätzen.

Augenblicklich ist der durchschnittliche Milchverbrauch in Schweden 0.62 Liter pro Verbrauchseinheit im Arbeiterhaushalt,[1] 0.64 Liter im Haushalt der Mittelklasse (1933). In Finnland war er in den von C. Tigerstedt (1929) untersuchten Familien pro Tag nicht weniger als $1\,^1/_2$ Liter für den Mann und ca. 1 Liter für die Frau, in Amerika nach McCollum u. Becker (1936) ca. 0.56 Liter und in England nach Orr 0.23 (0.25) Liter im Jahre 1934.

Die Variationen der Kost in bezug auf den Calciumgehalt sind also mit dem Verbrauch an Meiereiprodukten intim verknüpft.

Phosphor wird dem Organismus sowohl mit animalischer Kost als auch mit Zerealien und Gemüse zugeführt. Der Überschuss an Phosphor im Vergleich zum Calcium ist in der gewöhnlichen Kost so reichlich, dass selten von wirklichem

[1] Annuaire Statistique de la Suède 1935.

oder relativem Phosphormangel die Rede sein kann (vergl. Loew 1934, sowie die eben angeführten Ziffern).

In ihrer Ermittlung über den Mineralbedarf der Mütter schreiben Garry und Stivens (1936): »It is certain that diets in common use by large sections of this and other populations do not provide for the intake of Ca + P at the suggested level of 1—2 g pr day ...« und weiter: »The analysis of diets by Orr indicates that the shortage of Ca is likely to be greater than that of P and since twothirds of all dietary Ca in this Country is derived from milk and cheese, it is difficult to see how adequate amounts can be ensured except by greatly increased consumption of dairy products».

Seinen Magnesiumzuschuss erhält die Kost durch die animalischen Nahrungsmittel und die Vegetabilien. Bei den letzteren wechselt der Gehalt an Magnesium indessen in hohem Grade mit den verschiedenen Abarten derselben Gewächsart, weiter mit der Bodenbeschaffenheit und der Bodendüngung. Kalidüngung bewirkt eine Ausarmung an Magnesium, Magnesiumdüngung bewirkt dagegen eine Anreicherung der Pflanzen an Magnesium. (Delbet 1934).

Gebrüder Vilain haben am Pasteur-Institut in Lille Spinat in einem Boden gezüchtet, der 1.) mit »engrais du commerce» und 2.) mit Magnesiumsalz gedüngt war.

Bei den Analysen fanden sie pro 100 g

	CaO g	MgO g	K_2O g
1.	0.372	0.060	0.969
2.	0.357	0.429	0.313

Magnesiumdüngung reicherte also den Spinat um das 7-fache an Magnesium an.

Es sind durchaus keine unbedeutenden Magnesiummengen, die dem bebauten Acker jährlich mit der Ernte entzogen werden Nach Javillier (1930) verliert der Acker jährlich pro Hektar bei der Bebauung mit Getreide 6—10 kg, mit Gemüse ca. 10 kg, mit Kartoffeln 12—15 kg, mit Zuckerrüben nicht weniger als 30—35 kg. Und dieses, ohne dass der Magnesiumverlust beachtet wird und bewusst Versuche gemacht werden, ihn zu ersetzen. »L'idée de l'utilité possible du magnesiumengrais ne s'est même pas imposée.»

Ist denn ein hoher Magnesiumgehalt in der Nahrung mit guter Gesundheit zu vereinbaren? Natur und Kultur haben gemeinsam ein viel tausendjähriges Experiment durchgeführt, das diese Frage bejahend beantwortet. Durch den Nilschlamm wird der ägyptische Boden jährlich erneuert und hat dadurch seit historischen Zeiten seine Zusammensetzung und Fruchtbarkeit bewahrt. Von einer ziemlich monotonen Kost, mit Sorghum als Stapelartikel und dem daraus auf traditionelle Art bereiteten Vollbrot leben seit Jahrtausenden wenigstens 10 Millionen Menschen. Solange sich die Felachen an die traditionelle Kost halten, sind sie bemerkenswert frei von sowohl speziellen ägyptischen als auch europäischen Krankheiten. Diese Kost, sowie auch Ägyptens Trinkwasser, ist sehr reich an Magnesium und der Felache konsumiert dadurch täglich 2.5—3 g MgO (Schrumpf-Pierron 1932).

TABELLE 27.

Ca-, Mg- und P-Gehalt in einigen gewöhnlichen Nahrungsmitteln.

Mineralstoffe in Gramm pro 100 g Nahrung.[1]

	Ca	Mg	P	Autor
Frauenmilch	0.024—0.027	0.0030—0.0036	0.021—0.014	O. Hammarsten 1921
Kuhmilch	0.142	0.012	0.080	»
Blut, Rinder-	0.0069	0.0037	0.0202	Wolff
» Schweine-	0.0103	0.0061	0.0508	»
Rindfleisch, mittelfett	0.0119	0.0253	0.2875	»
Schweinefleisch, »	0.0564	0.0305	0.2033	»
Kalbsleber	0.0321	0.0457	0.2799	Berg
Hecht, Fleisch	0.0660	0.0287	0.2085	König
Schellfisch, Fleisch	0.0222	0.0265	0.1630	»
Zander	0.0215	0.0153	0.1575	Berg
Salzhering	0.1117	0.0391	0.3407	»
100 g Hühnerei ohne Schale	0.0688	0.0130	0.2251	»
1 Ei ohne Schale	0.0276	0.0052	0.0903	»
Sahne	0.0897	0.0107	0.0509	König
Butter	0.0225	0.0040	0.0210	Berg
Margarine	Spur	—	0.0167	Albu & Neuberg
Meiereikäse, mager	1.1850	0.0672	0.7845	König
Schweizerkäse	1.4422	0.0554	1.0141	Wolff
Haferflocken	0.030	0.121	0.107	G. Hammarsten
Schwedisches hartes Brot aus:				
Roggen, Vollkorn	0.041	0.112	0.347	Widmark & Lanke
» gesiebt	0.025	0.034	0.145	» »
Graham: Vollkorn Weizen	0.092	0.094	0.275	» »
Weizen gesiebt	0.078	0.037	0.175	» »
Für weiches Brot aus denselben Mehlsorten fallen die Werte 40 % niedriger aus.				
Gerste, geschält	0.0421	0.1177	0.3431	Wolff
Mais	0.0195	0.1177	0.2505	König
Reismehl, aus poliertem Reis, feinst	0	0.029—0.044	0.080—0.227	G. Hammarsten
Kartoffeln, Magnum bonum	0.0159	0.0356	0.0790	Berg
Mohrrüben	0.0596	0.0194	0.0411	König
Schwarzwurzeln, geschält	0.0460	0.0236	0.1063	Berg
Blumenkohl	0.0993	0.0172	0.0576	»
Grünkohl, im März	0.1236	0.0273	0.0968	»
» » Dez.	0.1141	0.0305	0.1122	»
Rosenkohl	0.0251	0.0201	0.1273	»
Weisskohl, Kappes	0.0498	0.0238	0.0942	»
Kopfsalat	0.1078	0.0384	0.0412	König
Spinat	0.0594	0.0574	0.1644	Berg
Tomaten	0.0432	0.0515	0.0408	Albu & Neuberg
Erbsen, reife	0.0839	0.1130	0.3746	König
» junge, grüne, frische	0.0335	0.0428	0.1234	Berg
Puffbohnen	0.1114	0.1346	0.5300	König
Früchte u. s. w.				
Feigen, getrocknete	0.1620	0.0703	0.1159	König
Rosinen, ohne Kämme	0.0833	0.0665	0.1536	Berg
Korinthen	0.0379	0.0378	0.1806	»
Apfelsinen	0.0833	0.0159	0.0236	König
Zitronen	0.0811	0.0173	0.0306	»

[1] Die angegebenen Ziffern von Wolff, König, Albu & Neuberg, sowie Berg sind der Zusammenstellung von Berg (1926) entnommen.

	Ca	Mg	P	Autor
Bananen (Fleisch)	0.0153	0.0317	0.0428	Berg
Haselnüsse	0.1432	0.0699	0.1770	»
Erdnüsse	0.1114	0.1109	0.3549	»
Krachmandeln	0.2183	0.0942	0.2562	»
Varia.				
Fleischextrakt, Liebig	0.0808	0.3985	2.7550	König
Kaffee, geröstet	0.1399	0.1820	0.1808	»
Kakaopulver (rein)	0.1368	0.3704	0.6677	»
Kasein	0.230— 0.485	0.30—0.37	0.66	G. Hammarsten
Marmite	0.120	0.191	2.03	»
Trockenhefe »Leo»	0.060	0.280	1.740	»
Weizenkeimlinge	0.048	0.237	0.067	»

TABELLE 28.

Oxalsäurereiche Vegetabilien.

In dieser Zusammenstellung sind nur die Vegetabilien angeführt, die > 1 ‰ Oxalsäure enthalten. Wo weiter nichts angegeben ist, ist der Oxalsäuregehalt für die frische Ware berechnet.

	g Oxalsäure pro 100 g	Autor
Stengel und Blätter:		
Sauerampfer, Blätter	2.263	Widmark & Ahldin (1933)
» »	1.772	» »
» Stengel	1.447	» »
Tee, Handelsware	1.386	» »
Rhabarber, Stengel	0.409	» »
	0.511	» »
	0.396	» »
» Blätter ohne Rippen	1.182	» »
Spinat, frisch	0.837	» »
	0.870	G. Hammarsten
	0.797	»
» getrocknet	10.700	»
Rumex acetosa	0.836	Widmark & Ahldin (1933)
Petersilie	0.239	» »
Dill	0.159	» »
Früchte und Beeren:		
Hagebutten, Mehl aus getrockneten	0.891	G. Hammarsten
Kakao	0.645	Widmark & Ahldin (1933)

Zusammenfassung.

Die verschiedenen Hydratformen des Calciumoxalates, das Mono-, Di- und Trihydrat und deren Wasserlöslichkeit wird referiert.

I. Die Löslichkeit der Monohydratform des Calciumoxalates (CaC_2O_4, 1 H_2O) ist unter variierenden Bedingungen bestimmt worden. Die Löslichkeit wird durch den Einfluss der im Harn befindlichen Elektrolyten bedeutend gesteigert. Diese Steigerung ist in geringerem Grade auf Ionenwirkung zurückzuführen. In höherem Grade wird die Löslichkeitssteigerung durch Komplexbildung zwischen einerseits Magnesium- und Oxalationen, andrerseits Calcium- und Citrationen verursacht. Der löslichkeitssteigernde Effekt der Citronensäure ist eine Funktion sowohl vom Harn-pH als auch der Calcium-Magnesium-Quote. Er geht parallel mit der Dissoziation der Citronensäure in dreiwertige Ionen und mit der Erhöhung der Calcium-Magnesium-Quote. Bei sehr niedriger Calcium-Magnesium-Quote, sowie bei den Säuregraden, wo man am ehesten eine Calciumoxalatsteinbildung zu erwarten hat, ist die Wirkung der Citronensäure nur unbedeutend.

Die Löslichkeit des Calciumoxalates in Wasser bei 37° C ist in Molarität ausgedrückt 5.5×10^{-5}. Bei derselben Temperatur sind für die Löslichkeit folgende Werte in Molarität gefunden worden:

In einer	0.0049	mol.	Citronensäurelösung (1.029 g/Liter),	pH 5.3		22×10^{-5}
»	»	»	»	» 6.3		61×10^{-5}
»	»	»	»	» 6.8		68×10^{-5}
»	»	0.0098	»	»	» 5.2	31×10^{-5}
»	»	»	»	»	» 6.8	92×10^{-5}
»	»	0.0049	»	»	pH 5.4 interpol.	35×10^{-5}
»	»	0.01	»	$MgCl_2$-Lösung		32×10^{-5}
»	»	0.0049	»	Citronensäure- + 0.01 mol. $MgCl_2$-Lösung	pH 5.4	34.5×10^{-5}

Wie schon Medes (1932) gezeigt hat, erhöht der Harnstoff die Löslichkeit des Calciumoxalates etwas. Diese Löslichkeitssteigerung scheint sich zum löslichkeitssteigernden Effekt der übrigen Stoffe zu addieren.

Die Löslichkeit wurde in einer Lösung von unten wiedergegebener Zusammensetzung bestimmt. Diese Lösung war

0.155 mol. in bezug auf NaCl
0.01 » » » » $MgCl_2$
0.03 » » » » K_2SO_4, sowie
0.0049 » » » » Citronensäure und
3 %-ig » » » Harnstoff.

Die Löslichkeit des Calciumoxalates in dieser Lösung wurde = (49 ± 0.5) × × 10^{-5} mol. gefunden, das pH der Lösung = 6.26 vor, bzw. 7.2 nach der Sättigung. Die im Harn enthaltenen Stoffe erhöhen also die Löslichkeit des Calciumoxalates so beträchtlich, dass man für die Erklärung der hohen Löslichkeit des Calciumoxalates im Harn im Vergleich zu seiner Wasserlöslichkeit keine Schutzkolloidwirkung heranzuziehen braucht.

II. Calcumoxalatsteine sind an Ratten durch magnesiumarme Kost hervorgerufen worden, und dieses sowohl bei guter als auch niedriger Zufuhr von fettlöslichen Vitaminen.

Die Ausscheidung von vor allem Calcium, Magnesium, Phosphor und H-Ionen durch den Harn ist verfolgt worden. Ebenso sind Stoffwechselversuche über den Mineralumsatz ausgeführt worden.

In den Tiergruppen, wo die Steinbildung ihre höchste Frequenz hat, findet man im Harn 1) gesenkte Magnesiumausscheidung, 2) erhöhte Calciumausscheidung und 3) erhöhte Oxalsäureausscheidung.

Magnesium scheint an drei verschiedenen Punkten in die Steinbildung einzugreifen.

1) Bei niedriger Magnesiumzufuhr sinkt der Magnesiumgehalt des Harns und damit seine Fähigkeit, Calciumoxalat in Lösung zu halten.

Bei allzu niedriger Magnesiumzufuhr scheinen bei gewissen Individuen Störungen im Stoffwechsel einzutreten, wobei

2) einerseits die Calciumbilanz negativ wird, und die Calciumausscheidung durch den Harn gesteigert wird,

3) andrerseits mehr Oxalsäure ausgeschieden wird als bei vollwertiger Kost.

Bei niedriger Magnesiumzufuhr gleichzeitig mit relativem A- und D-Vitaminmangel finden wir grössere Calciumoxalatsteine und die Schäden am Nierenparenchym sind graver als bei Magnesiumdefizit allein. Die Tiere mit einem derartigen kombinierten Mangel an Magnesium und fettlöslichen Vitaminen haben im allgemeinen eine sehr hohe Harncalciumausscheidung. Zufuhr von Calcium und mehr noch von Calcium + Magnesium senkt die Calciumausscheidung mit dem Harn, ohne dass Vitamine zugeführt zu werden brauchen. Erst mit gleichzeitiger Vitaminzufuhr (A oder D bzw. A + D) sinkt indessen die Harncalciumausscheidung auf das bei vollwertiger Kost zu findende sehr niedrige Niveau, wo nur ca. $^1/_2$ % des Exkretkalkes auf den Harn kommt. Bei dieser vollwertigen Kost ist die Magnesiumausscheidung im Harn 8—10 Mal so hoch wie die Calciumausscheidung.

Zufuhr von Oxalsäure steigert die Steinbildungsfrequenz, ist jedoch nicht bestimmend für die Steinbildungstendenz. Bei Zufuhr von Oxalsäure in relativ

reichlichen Mengen (38 mg/Tier und Tag) wird nur ein prozentuell unbedeutender Teil hiervon durch den Harn ausgeschieden. Dieser ist immerhin ausreichend, um die Oxalsäurekonzentration im Harn beträchtlich zu erhöhen. Ausser dieser erhöhten Oxalsäureausscheidung und dem dadurch vermehrten Risiko für Steinbildung findet man auch eine Giftwirkung auf das Nierenparenchym, die hauptsächlich die Tubuli befällt.

Bei gleichzeitiger Zufuhr von Oxalsäure und Magnesium wird die Ausscheidung von Oxalsäure durch den Harn parallel mit der Magnesiumzufuhr gesteigert, wahrscheinlich durch Bildung leicht resorbierbarer Mg-Oxalsäureverbindungen.

III. Bei Zufuhr von 1 bezw. 2 g frischem Spinat pro Tier und Tag während längerer Zeit konnte an jungen Ratten eine leichte Beeinflussung des Nierenparenchyms, sowie bei 3 von 12 Tieren eine geringgradige Calciumausfällung konstatiert werden.

IV. Bei der Untersuchung des Harns von einer Serie von Tieren mit hoher Oxalatsteinfrequenz, erwies sich dieser im allgemeinen als steril. Gleichzeitige Infektion ist nur in vereinzelten Fällen angetroffen worden.

V. Im Dünndarminhalt hielt sich das pH in den verschiedenen Serien um 6.2. Es wurden keine Steine erhalten bei einer Kost mit reichlicher Zufuhr von fettlöslichen Vitaminen (A, D, E), sowie B- und C-Vitamin und mit einem Mineralgehalt von 0.65 % Calcium, 0.27 % Magnesium und 0.82 % Phosphor (auf die lufttrockene Kost berechnet), welche Kost ein Harn-pH gleich dem des Dünndarm-pH (6.2) ergab. Erhöhte man die Azidität der Kost durch Entfernen der starken Basen, jedoch unter Beibehaltung des eben genannten Calcium-, Magnesium-, Phosphor- und Vitamingehaltes, sodass das Harn-pH ca. 5.7 erreichte, traten in 27 % der Fälle Steine auf. Senkte man den Calcium- oder Magnesiumgehalt der Kost oder beide, traten Steine bei einem Harn-pH von sowohl 6.8—7.0 als auch 5.6—5.8 und 6.2 auf. Jedoch wurde unter der saureren Kost Steinbildung in einer geringeren Anzahl der Fälle beobachtet.

Innerhalb mehrerer Gruppen ist die Steinbildungsfrequenz bedeutend höher bei den Männchen als bei den Weibchen. Diese höhere Frequenz bei den Männchen fällt mit einer bei diesem Geschlecht im allgemeinen höheren Harncalciumausscheidung zusammen. Der Unterschied fällt bei sehr niedriger Magnesiumzufuhr (= 0.04 %) und vitaminarmer Kost weg.

VI. Im Zusammenhang mit Fütterungsversuchen ist der Schutzkolloidgehalt des Harns durch Bestimmung der Goldzahl an 256 Tieren untersucht worden. Die Männchen zeigten durchgehend einen guten Schutzkolloideffekt (88 % mit *pos.* Goldzahl), die Weibchen dagegen einen überwiegend schlechten Schutzkolloideffekt (84 % mit *neg.* Goldzahl). Nichts desto weniger ist die Steinfrequenz, wie schon genannt, bei den Weibchen bedeutend niedriger mit Ausnahme für die Tiere unter starkem Magnesiumdefizit. Es erweist sich, dass die Steinfrequenz innerhalb ein und derselben Gruppe die gleiche ist, ob nun der Schutzkolloideffekt gut oder schlecht ist, und nur abhängig von der Zusammensetzung der Kost. Der Schutzkolloidgehalt im Harn, wie er als Schutzeffekt gegen Ausfällung

durch Kochsalz für ein Goldsol bestimmt wird, hat also keine ausschlaggebende Bedeutung für die Bildung von Calciumoxalatsteinen.

VII. Therapieversuche gegen röntgenologisch festgestellte Steine sind ausgeführt worden.

Bei einem Tier mit Störungen im Calciumumsatz, die nicht allein durch Magnesiummangel, sondern z. B. auch durch Vitaminmangel verursacht sind, kann man von Magnesiumzufuhr keine Entkalkung der einmal gebildeten Steine erwarten.

Gibt man dagegen eine in bezug auf Vitamine, Calcium und Magnesium vollwertige Kost, kommt die Calciumbilanz des Tieres wieder ins Gleichgewicht, wobei die zuvor hohe Harncalciumausscheidung vermindert wird. Dabei beobachtet man Entkalkung von vorher gebildeten Steinen, wenn das Nierenparenchym nicht allzu sehr geschädigt ist. Die organische Substanz des Steines, das sogen. Stroma, scheint nicht auflösbar zu sein.

VIII. Es wird daran erinnert, dass eine Störung im Calciumumsatz, oft von hoher Harncalciumausscheidung begleitet, unter vielen verschiedenen Bedingungen auftreten kann. Davon sind die wichtigsten: 1. Calciummangel, 2. Magnesiummangel, 3. Azidose, 4. Avitaminosen (A, B, C, D), 5. Hypervitaminosen A und D, 6. Parathyreoidea- und auch Thyreoideahyperfunktion, 7. Darmkrankheiten, die die Resorption der notwendigen Mineralien und Vitamine beeinträchtigen, 8. Skelettraumata von grösserem Umfang.

IX. Bei Bildung von Calciumoxalatsteinen in den Harnwegen wird eine Kost mit adäquater Zufuhr aller bekannten Vitamine und der *notwendigen Mineralien in gut resorbierbarer Form* empfohlen. Bei allzu hoher Zufuhr von Calcium und Magnesium in schwer resorbierbarer Form kann der Organismus Mangel an diesen Stoffen leiden, eben weil die Resorption derselben erschwert ist. Am besten führt man die Mineralstoffe in Form von Milchprodukten und Gemüse zu. Oxalatreiche Nahrungsmittel sollen vermieden werden.

Die Ansicht, dass bei Calciumsteinen calciumhaltige Nahrungsmittel vermieden werden sollen, ist unrichtig. Wird reichlich Calcium in resorbierbarer Form gleichzeitig mit adäquater Magnesium- und Vitaminzufuhr gegeben, findet man so gut wie alles Exkretcalcium in den Fäkalien, die Calciumbilanz ist im Gleichgewicht, die Harncalciumausscheidung ist sehr niedrig. Ganz besonders bei gleichzeitigem Mangel an fettlöslichen Vitaminen kann man bei allzu niedriger Calciumzufuhr eine durch Calciummangel verursachte paradoxale Erhöhung der Calciumausscheidung durch den Harn erhalten.

X. Es wird auf die Bedeutung der Milch als Kalkquelle aufmerksam gemacht und eine Übersicht über den Bedarf des Menschen an Calcium, Magnesium und Phosphor gegeben, soweit derselbe bekannt ist. Ausserdem wird eine Übersicht über den Mineralgehalt unserer gewöhnlichsten Nahrungsmittel, sowie über den Oxalsäuregehalt in oxalsäurereichen Vegetabilien gegeben.

Literatur.

(Die mit * versehenen Hinweise sind nur als Zitat gelesen.)

Aberle, S. B. D., Continual cornified vaginal cells as an index of avitaminosis-A in rats. — J. Nutrition 1933. *6*. 1.

Abramson, E., Förekommer allmänt mineralbrist i den svenska näringen? Stockholm 1936. Auch persönliche Mitteilungen.

Addis, T., MacKay, E. M., and MacKay, L. L., The effect on the kidney of the long continued administration of diets containing an excess of certain food elements. — J. Biol. Chem. 1926. *71*. 139.

Albarran, siehe Lichtwitz 1929.

Albright, F., and Ellsworth, R., Studies on the physiology of the parathyroid glands. I. Calcium and phosphorus studies on a case of idiopathic hypoparathyroidism. — J. Clin. Invest. 1929. *7*. 183.

Andersson, S., Versuche aus hiesigem Institut. Im manuskript.

Annuaire Statistique de la Suède 1935. Le Bureau central de statistique, Stockholm.

Aub, J. C., Bauer, W., Heath, C., and Ropes, M., Studies of calcium and phosphorus metabolism. III. The effects of the thyreoid hormone and thyreoid disease. — J. Clin. Invest. 1929. *7*. 97.

Baldwin, H., An experimental study of oxaluria, with special reference to its fermentative origin. — J. exp. Medicine. 1900. *5*. 27.

Barbour, H. G., and Winter, J. E., Magnesium absorption in dogs and its effect upon the metabolism of calcium. — J. of Pharmacol. 1931. *43*. 607.

Barney, J. D., and Mintz, E. R., Some newer conceptions of urinary stone formation. — J. Amer. Med. Ass. 1934. *103*. 741.

Barr, D. P., Pathological calcification. — Physiol. Rev. 1932. *12*. 593.

Barr, D. P., Bulger, H. A., and Dixon, H. H., Hyperparathyreiodism. — J. Amer. Med. Ass. 1929. *92*. 951.

Bauer, W., Albright, F., and Aub, J. C., The calcium excretion of normal individuals on a low calcium diet, also data on a case of pregnancy. — J. Clin. Invest. 1929. *7*. 75.

Bauer, W., Aub, J. C., and Albright, F., A study of the bone trabeculae as a readily available reserve supply of calcium. — J. Exp. Med. 1929. *49*. 145.

Baumann, C. A., and Steenbock, H., The vaginal smear method of determining vitamin A. — Science 1932. *76*. 417.

Běcka, J., Magnesium als Regulator des Calciummetabolismus. — Z. ges. exp. Med. 1929. *67*. 253.

Béhal, zit. von Pribyl. — C. r. Soc. Biol. 1929. *102*. 258.

Berg, R., Über die Ausscheidung von per os eingeführten Phosphaten, besonders der Calciumphosphate. — Bioch. Z. 1910. *30*. 107.

— Die Nahrungs- und Genussmittel. Dresden 1926.

— Mineralstoffwechsel und Eiweissbedarf. — Münch. med. Wschr. 1930. I. 66.

Bertram, J., Über die Ausscheidung der Phosphorsäure bei den Pflanzenfressern. — Z. f. Biologie. 1878. *14*. 335.

Bjerrum, N., und Unmack, A., Elektrometrische Messungen mit Wasserstoffelektroden in Mischungen von Säuren und Basen mit Salzen. Die Dissoziationskonstanten von Wasser, Phosphorsäure, Citronensäure und Glycin. — Kgl. Danske Videnskabernes Selskab. Math. Fys. Medd. 1929. *9*, 1.

Bliss, A. R., Livermore, G. R., and Prather, E. O. J:r., The relation of vitamin A and D to urinary calculus formation. — J. Urol. 1933. *30*. 639.

Boekelman, W. A., und Staal, J. P., Zur Kenntnis der Kalkausscheidung im Harn. — Arch. exp. Path. u. Pharm. 1907. *56*. 260.

Bogert, L. J., and Kirkpatrick, E. E., Studies in inorganic metabolism. II. The effects of acid-forming and base-forming diets upon calcium metabolism. — J. biol. Chem. 1922. *54*. 375.

Bomskov, C., und Seemann, G., Über eine Wirkung des Vitamin A auf den Mineralhaushalt. — Z. ges. exp. Med. 1933. *89*. 771.

Boothby, W. M., and Adams, M., The occurence of citric acid in urine. — Mayo Clinic. Rochester. Proc. of the Staff Meetings 1932. *7*. 386.

Borgström, S., Über die Ausscheidung der Oxalsäure bei Meerschweinchen. — Bioch. Z. 1935. *281*. 377.

— Eine Modifikation von Denis Magnesiumbestimmungsmethode. — Unter Publizierung. 1937.

Boyd, O. F., Crum, C. L., and Lyman, J. F., The absorption of calcium soaps and the relation of dietary fat to calcium utilization in the white rat. — J. biol. Chem. 1932. *95*. 29.

Boyd, O. F., and Lyman, J. F., Utilization of calcium soaps by the white rat. — Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1930. *27*. 871.

Boyd, J. D., Milgram, J. E., and Stearns, G., Clinical hyperparathyreoidism. — J. Amer. Med. Ass. 1929. *93*. 684.

Buchholz, H., Die Löslichkeitsbedingungen des oxalsauren Kalks im Harn. — Dissertation. Göttingen 1913.

Burns, C. M., Calcium salts of bone. — J. Physiol. 1933. *78*. Proc. 1 P.

Burns, C. M., and Henderson, N., The mineral constituents of bone. I. Methods of analysis. Bioch. J. 1935. *29*. 2385.

Burr, G. O., and Medes, G., Biological and chemical factors in stone formation. — *Berglund, H.*, and *Medes, G.*, The kidney in health and disease. London 1935.

Burrows, M. T., and Farr, W. K., The action of mineral oil pr os on the organism. — Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1927. *24*. 719.

Carlens, O., Untersuchungen über die Fütterung von Rindern mit Zuckerrübenkraut. — Berlin. Tierärztl. Wschr. 1927. *43*. 713.

Carswell, H. E., and Winter, J. E., The effects of high and prolonged magnesiumlactate intake upon the metabolism of magnesium and calcium in man. — J. Biol. Chem. 1931. *93*. 411.

Christiansen, H., Undersøgelser over Calciumudskillelse. — Dissertation. Kopenhagen 1936.

Collazo, J. A., und Rodrigues, J. S., Hypervitaminose A. Die Symptomatologie der durch Fütterung von reinem A-Vitamin an jungen Ratten hervorgerufenen Hypervitaminose A. — Klin. Wschr. 1933. *12*. 1732.

Coons, C. M., and Blunt, K., The retention of nitrogen, calcium, phosphorus, and magnesium by pregnant women. — J. biol. Chem. 1930. *86*. 1.

Coppo, M., Investigation on the mineral composition of bones. — Arch. Internat. Pharmacodyn. 1935. *50*. 328.

*Coulson, E. J., The iodine content of some american fishery products. — U. S. Dept. Com. Bur. Fisheries Invest. Report. 1935. *1*. N:o 25.

Cox, W. M. J:r, and Imboden, M., Studies on the requirements of calcium and phosphorus for gestation and lactation. — J. biol. Chem. 1934. *105*. Proc. 18—19.

— Effect of calcium and phosphorus in diet of mothers upon weight of young. — Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1934. *32*. 313.

Cox, W. M. J:r, and Imboden, M, The role of calcium and phosphorus in determining reproductive success. — J. Nutrition. 1936. *11.* 147.

Daniels, A. L., Hutton, M. K., Knott, E. M., Wright, O. E., and Forman, M., Calcium and phosphorus needs of preschool children. — J. Nutrition. 1935. *10.* 373.

Daniels, A. L., and Everson, G. J., A study of the magnesium needs of preschool children. — J. Nutrition. 1936. *11.* 327.

Delbet, P., Agriculture, cuisine et magnésium. — Bull. de l'Academie de Médicine 1934. *111.* 393.

Denis, W., The determination of magnesium in blood, plasma, and serum. — J. biol. Chem. 1922. *52.* 411.

Dennig, H., Dill, D. B., und Talbott, I. H., Bilanzuntersuchung einer Salmiakazidose. — Naunyn-Schmiedebergs Arch. 1929. *144.* 297.

Donaldson, H. H., The rat. — Memoirs of the Wistar Institute of Anatomy and Biology. 1924. *1.*

Dunlop, G., The calcium, phosphorus and vit. D requirements of swine. — J. Agric. Sci. 1935. *25.* 22.

Dunlop, J. C., The excretion of oxalic acid in urine, and its bearing on the pathological condition known as oxaluria. — J. of Pathol. a. Bact. 1896. *3.* 389.

Dunn, J. Sh., and Jones, N. A., The excretion of water, urea and chlorides in experimental oxalate nephritis. — J. of Path. a. Bact. 1925. *28.* 483.

Dutcher, R. A., Ely, J. O., and Honeywell, H. E., Assimilation of Vitamins A and D in presence of mineral oil. — Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1926/27. *24.* 953.

Eastman, I., and Miller, E. G., Gastrointestinal pH in rats as determined by the glass electrode. — Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1932. *30.* 332.

— Gastrointestinal pH in rats as determined by the glass electrode. – J. biol. Chem. 1935. *110.* 255.

Ebstein. Zit. von Lichtwitz 1929.

*Ebstein, W., und Nicolaier, A., Über die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen. — Wiesbaden 1891.

Einhauser, M., C-Vitamin und Gastroenteritis. — Z. ges. exp. Med. 1936. *98.* 461.

Enocksson, B., Calciumterapi. — Nord. Med. Tidskr. 1935. *10.* 1667.

Erdtman, H., Glycerophosphatspaltung durch Nierenphosphatase und ihre Aktivierung. — Z. physiol. Chem. 1927. *172.* 182.

— Über Nierenphosphatase und ihre Aktivierung, II. — Z. physiol. Chem. 1928. *177.* 211.

v. Euler, B., v. Euler, H., und Karrer, P., Beobachtungen an Epiphysen und an Leberextrakten von Ratten nach Carotinoidfütterung. — Bioch. Z. 1929. *209.* 240.

v. Euler, H., Nilsson, R., und Auhagen, E., Über die Funktion des Magnesiums beim enzymatischen Kohlenhydratabbau. — Z. physiol. Chem. 1931. *200.* 1.

v. Euler, H., Anti-Infektionswirkungen der Vitamine A und C. — Arkiv för kemi, mineralogi och geologi 1934. *11 B.* N:r 19.

v. Euler, H., und Malmberg, M., Vitamine und Katalysatoren in Weizenembryonen. Ebenda 1936. *12.* N:r 14.

Evans, H. M., Testicular degeneration due to inadequate vitamin A in cases where E is adequate. — Am. J. Physiol. 1932. *99.* 477.

Evans, H. M., and Burr, G. O., On the amount of vitamin B required during lactation. — J. biol. Chem. 1928. *76.* 263.

— Development of paralysis in the suckling young of mothers deprived of vitamin E. — J. biol. Chem. 1928. *76.* 273.

*Evans, N., and Risley, E. H., High protein ration as a cause of nephritis. — Calif. a. Western Med. 1925. *23.* 437.

Farquharson, R. F., Salter, W. T., Tibbets, D. M., and Aub, J. C., The effects of the ingestion of acid-producing substances. — J. Clin. Invest. 1931. *10.* 221.

Farquharson, R. F., Salter, W. T., and Aub, J. C., The effect of ingestion of phosphates on the excretion of calcium. — Ebenda 1931. *10.* 251.

Faust, E. S., Über die Ursache der Gewöhnung an Morphin. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900. *44*. 217.

Fischler, F., Zur Methodik der Gewinnung einer einheitlichen Skelettmaterials zur Mineralanalyse des Gesamtskeletts und über das regelmässige Vorkommen von geringen Mengen von Kalkseifen in engerer Verbindung mit den Skelettmineralen. — Bioch. Z. 1931. *239*. 213.

Fitz, R., Alsberg, C. L., and Henderson, L. J., Concerning the excretion of phosphoric acid during experimental acidosis in rabbits. — Am. J. Physiol. 1907. *18*. 113.

*Forbes, E. B. J. — Ohio Agric. Exper. Station. Bull. 1919. *207*.

Frey, A., Calciumoxalat-Monohydrat und -Trihydrat in der Pflanze. — Vrtlj.schr. d. Naturforsch. Ges. in Zürich. 1925. *70*. 1.

*Fujimaki, Y., Über die Bildung von Harn- und Gallensteinen bei Tieren, die künstliche Nahrungsgemische erhielten. — Jap. med. world. 1926. *6*. Nr 2. 29.

Gaglio, G., Über die Unveränderlichkeit des Kohlenoxydes und der Oxalsäure im thierischen Organismus. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887. *22*. 233.

Garry, R. C., and Stiven, D., A review of recent work on dietary requirements in pregnancy and lactation, with an attempt to assess human requirements. — Nutrition Abstr. and Rev. 1936. *5*. 855.

Givens, M. H., The effects of diets poor in calcium. — J. biol. Chem. 1917. *31*. 435.

— The effect of fat and fatty acid derivatives. — Ebenda 1917. *31*. 441.

— Studies in calcium and magnesium metabolism. V. Further observations on the effect of acid and other dietary factors. — Ebenda 1918. *35*. 241.

Givens, M. H., and Mendel, L. B., Studies in calcium and magnesium metabolism. I. The effects of base and acid. — Ebenda 1917. *31*. 421.

Goiffon, R., Lenteur d'adaption de l'ammoniurie à l'acidité urinaire. — C. r. Soc. Biol. Paris. 1931. *106*. 174.

Gold, E., Über die Bedeutung der Epithelkörpervergrösserung bei der Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen. — Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1928. *41*. 63.

Gonce, J. E., and Templeton, H. L., Citric acid milk in infant feeding. — Am. J. Dis. Child. 1930. *39*. 265.

Goss, H., and Schmidt, C. L. A., Calcium and phosphorus balances in rats during period of pregnancy and lactation. — Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1928/29. *26*. 104.

— Calcium and phosphorus metabolism in rats during pregnancy and lactation and the influence of the reaction of the diet thereon. — J. biol. Chem. 1930. *86*. 417.

Goto, K., Mineral metabolism in experimental acidosis. — Ebenda 1918. *36*. 355.

Göthlin, G., Human daily requirements of dietary ascorbic acid. — Nature 1934. *134*. 569.

Grayzel, D. M., and Miller, E. G., The pH of the contents of the gastrointestinal tract in dogs, in relation to diet and rickets. — J. biol. Chem. 1928. *76*. 423.

Guillaumin, Ch. O., Sur le métabolism du magnésium et ses moyens d'étude dans l'organisme humain. — Progrès méd. 1931, I. 97.

Haag, J. R., and Palmer, L. S., The effect of variations in the proportions of calcium, magnesium, and phosphorus contained in the diet. — J. biol. Chem. 1928. *76*. 367.

Hammarsten, G., On calcium oxalate and its solubility in the presence of inorganic salts with special reference to the occurence of oxaluria. — Comptes-rendus des travaux du Laboratoire Carlsberg. 1929. *17*. N:o 11.

— The solubility of uric acid and the primary urates in water and salt solutions at 37°, with special reference to the formation of sediment in the urinary passages. — Ebenda 1931. *19*. N:o 7.

— Experimentelle Herstellung von Harnwegkonkrementen aus Calciumoxalat. — Proc. Roy, Physiogr. Soc. at Lund. 1934, Bd 4. Nr 23.

— Diätetische Therapie gegen Calciumoxalatsteine in den Harnwegen. — Ebenda 1936. Bd 7. Nr 4.

Hammarsten, G., Calciumbestimmung im Harn und in den Faeces nach Hans Aron, besonders mit Rücksicht auf Stoffwechselversuche an Ratten. — Skand. Arch. f. Physiol. 1936. *75*. 189.

Hammarsten, O., Lehrbuch d. physiol. Chemie. München u. Wiesbaden 1921/22.

Hanke, H., Über experimentelle Osteodystrophia fibrosa. — Frankf. Ztschr. Pathol. 1935. *48*. 171.

Hart, E. B., and Steenbock, H., The effect of a high magnesium intake on calcium retention by swine. — J. biol. Chem. 1913. *14*. 75.

*Hart, E. B., Steenbock, H., Kline, O. L., and Humphrey, G. C., The influence of mineral acids and sugar on the calcium metabolism of milking cows. — J. Dairy Sci. 1931. *14*. 307.

Hastings, A. B., Murray, C. D., and Sendroy, J. Jr., The solubility of calcium carbonate in salt solutions and biological fluids. — J. biol. Chem. 1926/27. *71*. 723.

Hastings, A. B., McLean, F., Eichelberger, L., Hall, J. L., and Da Costa, E., The ionization of calcium, magnesium, and strontium citrates. — Ebenda 1934. *107*. 351.

Hellström, J., The importance of staphylococci for the production of urinary concretions. — Acta chir. Scandinav. 1929. *65*. 545.

— Förefinnes en stigande frekvens av urinvägskonkrement i Sverige? — Hygiea. 1932. *94*. 338.

— Njur- och uretärsten. — Nordisk Kirurgisk Förenings 20:de möte i Köpenhamn 1935.

Hermann, S., Methode zur Auflösung von Phosphatkonkrementen der Harnwege. — Münch. med. Wschr. 1935. *82*. 540.

Hess, A. T., Weinstock, M., Rivskin, H., and Gross, J., Observations suggesting a local factor in pathogenesis and healing of rickets. — Proc. Soc. f. Exp. Biol. a. Med. 1929/30. *27*. 140.

Hess-Thaysen, E., Persönliche Mitteilung. 1929.

Higgins, C. C., Experimental production of urinary calculi. — J. Urol. 1933. *29*. 157.

— The experimental production of urinary calculi in rats. — Urol. a. Cut. Rev. 1934. *38*. 33.

— Experimental and clinical observations on urinary calculi. — New England J. Med. 1935. *213*. 1007.

Hilditch, T. P., The industrial chemistry of Fats and Waxes. London 1927.

Hjärre, A., und Lilleengen, K., Wachsartige Muskeldegeneration im Anschluss an C-Avitaminose bei Kälbern. — Virchows Arch. 1936. *297*. 565.

Höjer, J. A., Persönliche Mitteilung. 1937.

Holmberg, C. G. Bestimmung von Oxalsäure im Harn mit der Schaukelextraktionsmethode von Widmark. — Bioch. Z. 1927. *182*. 463.

— Über den Mechanismus bei der Mg-Aktivierung der Darmphosphatase. — Ebenda 1935. *279*. 145.

Holmberg, C. G., and Ahldin, G., Studies on the oxalic acid amount in the urine. — Ref. von Widmark, E. M. P. — Acta Med. Scand. Suppl. 1928. *26*. 340.

Holt, L. E., la Mer, V. K., and Chown, H. B., The solubility product of secondary and tertiary calcium phosphate under various conditions. — J. biol. Chem. 1925. *64*. 509.

Horwitt, M. K., Cowgill, G. R., and Mendel, L. B., The availability of the proteins and inorganic salts of the green leaf. — J. Nutrition 1936. *11*. Proc. 5.

*Hou, H. C., Studies on the interrelationship of vitamins and other dietary constituents. I. Vitamins A and D and other dietary constituents in relation to the formation of urinary calculi. — Chinese J. Physiol. 1935. *9*. 299.

*— Chin. Med. Journ. 1936. 50. — Ref. in Therapeutische Berichte 1937. *14*. 26.

Huffman, C. F., Robinson, C. S., Winter, O. B., and Larson, R. E., The effect of low calcium, high magnesium diets on growth and metabolism of calves. — J. Nutrition. 1930. *2*. 471.

Hunter, D., Studies in calcium and phosphorus metabolism in generalized diseases of bones. — Proc. Roy. Soc. Med. 1935. *28*. 1619.

Ishida, I., Über den Calcium- und Phosphorstoffwechsel. I. Einfluss des Carotins und Gallosterins. — J. of Biochem. Tokyo. 1933. *18*. 479.

— Über den Calcium- und Phosphorstoffwechsel. III. Einfluss des Carotins auf den Kalkgehalt in Organen und Geweben. — Ebenda 1934. *20*. 17.

Jackson, H., and Riggs, M. D., The effect of high protein diets on the kidneys of rats. — J. biol. Chem. 1926. *67*. 101.

Jakób, W. F., i Luczak, E., Roczniki Chemji 1929. *9*. 41. Warszawa.

Javillier, M. M., Le Magnésium et la vie; le Magnésium engrais et le Magnésium aliment. — Bull. Soc. Chim. biol. 1930. *12*. 709.

Jenner, H. D., and Kay, H. D., Magnesium and the phosphatase system. — J. biol. Chem. 1931. *93*. 733.

Joly, J. Swift., Stone and calculous disease of the urinary organs. London 1929.

— The formation of urinary calculi. — The Urolog. and Cut. Rev. 1934. *38*. 1.

J. Am. Med. Ass. Editorial. 1931. *96*. 2038. (Loss of bone salts during scurvy.)

Kahn, M., and Kahn, M. H., The lime deficiency of diabetes. — Arch. Int. Med. 1916. *18*. 212.

Kapp, H., Über den acidotisch oder alkalotisch wirksamen biologischen Erfolgswert einiger Nahrungsmittel. — Schw. Med. Wschr. 1935. *16*. 779.

Kartagener, M., Die Wasserstoffionenkonzentration und die Pufferung der Faeces. — Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1931. *40*. 262.

Keyser, L. D., The mechanism of the formation of urinary calculi. — Annals of surgery. 1923. *77*. 210.

— The etiology of urinary lithiasis. An experimental study. — Archives of surgery. 1923. *6*. 525.

Klein, J., The calcium treatment of hyperthyreoidism. — Med. J. and Rec. 1933. *138*. 427.

Klemperer, G., Über Entstehung und Verhütung der oxalsauren Niederschläge im Urin. — Berl. klin. Wschr. 1901. 1289.

Klemperer, G., und Tritschler, F., Untersuchungen über Herkunft und Löslichkeit der im Urin ausgeschiedenen Oxalsäure. — Z. f. klin. Medizin. 1902. *44*. 337.

Klose, H., Die Chirurgie der Basedowschen Krankheit. — Neue D. Chirurgie N:r 44. 1929.

Kochmann, M., und Petzsch, E., Über die Abhängigkeit des Kalkstoffwechsels von den organischen Nahrungskomponenten beim erwachsenen Hunde nebst Bemerkungen über den Stoffwechsel der Phosphorsäure und der Magnesia. — Bioch. Z. 1911. *32*. 10 u. 27.

Kohlrausch, Fr., Über gesättigte wässerige Lösungen schwerlöslicher Salze. — Z. f. physik. Chemie. 1908. *64*. 129.

Korenchevsky, V., Sterility in males on diets deficient in vitamin A or vitamin E. — Proc. Roy. Soc. Med. 1933. *26*. 1187.

Korhonen, A., Om urinstenarnas bakteriologi. — Nordisk Kirurgisk Förenings 20:de möte i Köpenhamn 1935.

Kruse, H. D., Orent, E. R., and McCollum, E. V., Symptomatology resulting from magnesium deprivation. — J. biol. Chem. 1932. *96*. 519.

— Chemical changes in the blood following magnesium deprivation. — Ebenda 1932. *97*. Proc. 3—4.

— Chemical changes in the blood following magnesium deprivation. — Ebenda. 1933. *100*. 603.

Kruse, H. D., Schmidt, M. M., and McCollum, E. V., Reaction to galvanic stimuli following magnesium deprivation. — Am. J. of Physiology. 1933. *105*. 635.

— Changes in the mineral metabolism of animals following magnesium deprivation. — J. biol. Chem. 1934. *106*. 553.

Kugelmass, I. N., and Shohl, A. T., The determination of the equilibria involving calcium, hydrogen, carbonate, bicarbonate, and primary, secondary, and tertiary phosphate ions. — J. Biol. Chem. 1924. *58*. 649.

Küster-Thiel, Logaritmische Rechentafeln für Chemiker etz. 41—45 Aufl. — Berlin u. Leipzig 1935.

Kuyper, A. C., and Mattill, H. A., The metabolism of citric acid. — J. biol. Chem. 1933. *100*. Proc. LXI.

Kydd, D. M., Salt and water in the treatment of diabetic acidosis. — J. Clin. Invest. 1933. *12*. 1169.

Lamb, A. R., and Evvard, J. M., The effect of long continued ingestion of acid on reproduktion in swine, rats, and rabbits. — J. biol. Chem. 1931/32. *94.* 415.

Langecker, H., Das Schicksal der Citronensäure im Organismus des Kaninchens. — Biochem. Z. 1934. *273.* 43.

*de Langen, C. D., Stone Formation and Diet. — Meded. Dienst Volks. Nederl. Ind. 1929. *18.* 315.

Lanke, Lisa Swenander, Fysiologiska och kemiska studier över de svenska brödsorterna. III. Metoder för kvantitativ kemisk analys av bröd. — Tidskrift för hemmet. Uppsala 1927. *23.* 27.
— Persönliche Mitteilung. 1936.

Lapicque, L., et Richet, Ch. — In *Richet:* Dictionnaire Physiologie, I. Article Aliment. Paris 1895.

Lavollay, J., Observations sur les accidents présentés par les jeunes rats carencés en magnésium. — C. R. Soc. Biol. 1932. *111.* 545.

*van Leersum, E. C., Experimental calculosis. — Handl. 21 Nederland. Nature Geneeskund. Congr. Amsterdam 1927. 228.
— Vitamin A deficiency and urolithiasis. — J. biol. Chem. 1928. *76.* 137.

Leitch, I., The determination of the calcium requirements of man. — Nutrition Abstracts and Rev. 1937. *6.* 553.

*Lelesz, E., and Przeździecka, A., Kamica doświadczalna u białych szczurów. — Prace Towarzystwa Przyjaciót Nauk w Wilnie, 1935. *9.*

Lett, H., On urinary calculus, with special reference to stone in the bladder. — Proc. Roy. Soc. Med. 1936. *29.* 1357.

Lewis, G. N., and Randall, M., Thermodynamics and the free energy of chemical substances. — New York and London 1923. S. 373.

Lichtenstern, R., Mikrolithiasis. — Wiener Klin. Wschr. 1926. *39.* 1156.

Lichtwitz, L., und Rosenbach, O., Untersuchungen über Kolloide im Urin, I. — Z. f. physiol. Chemie. 1909. *61.* 112.

Lichtwitz, L., Untersuchungen über Kolloide im Urin, II. — Z. f. physiol. Chemie. 1910. *64.* 144.
— Prinzipien der Konkrementbildung. — *v. Bergmanns* Handbuch der normalen u. pathologischen Physiologie. Bd. IV. 1929. S. 593/4 u. 667.
— Über Bildung v. Niederschläge u. Konkrementen im Harn u. in d. Harnwegen. — *Kraus u. Brugsch:* Spec. Pathol. u. Therapie inn. Krankheiten. Berlin 1914. Bd. I. S. 247.

Ljungdahl, M., Une Méthode de détermination de l'ammoniaque de l'urine. — Compt. rend. d. l. Soc. Biol. 1922. *87.* 1414.

Loew, O., Kalzium u. Phosphorsäure in ernährungsphysiologischer Betrachtung. — Deutsch. Med. Wschr. 1934. *60.* 1242.

Magnus-Levy, A., Bilanzstoffwechsel bei Chlormagnesium-Injection. — Z. f. klin. Med. 1928. *107.* 671.

McCarrison, R., The experimental prevention of stones in the bladder in rat. — Brit. Med. J. 1927, 2. 159.
— The experimental production of stone-in-the-bladder. — Indian J. Med. Research. 1928. *15.* 801.
— Relative potencies of certain cereal grains in favoring formation of stone in the bladder of rats. — Ebenda 1930, *17.* 1101.
— On the causation of stone in India. — Lancet 1931, *220.* 1413.
— Further researches on stone. Pt. VIII. — Indian J. Med. Research. 1931. *18.* 903.
— Lancet. 1932, *223.* 750.

*MacClendon. — J. amer. Water work Assoc. 1926. *15.* 222.

McCollum, E. V., and Davis, M., The influence of the composition and amount of the mineral content of the ration on growth. — J. biol. Chem. 1913. *14.* Proc. XL.

McCollum, E. V., Simmonds, N., and Pitz, W., The nature of the dietary deficiences of the wheat embryo. Ebenda. 1916. *25.* 105.

McCollum, E. V., Simmonds, N., Shipley, P. G., and Park, E. A., Nicht publiz. Zit. von Park. Physiol. Rev. 1923. *3.*

McCollum, E. V., and Orent, E. R., Effects on the rat of deprivation of magnesium. — J. biol. Chem. 1931. *92.* Proc. XXX.

McCollum, E. V., and Becker, J. E., Food, nutrition and health. Baltimore 1936.

Macy, I. G., Hunscher, H. A., McCosh, S. S., and Nims, B., Metabolism of women during the reproductive cycle. — Ebenda 1930. *86.* 59.

Malcolm, J., On the inter-relationship of calcium and magnesium excretion. J. of Physiology 1905. *32.* 183.

Malmberg, M., und v. Euler, H., Körpergewichtszunahme durch Körner von Weizen, Hafer und Gerste bei Vitamin A-frei ernährten Ratten. — Biochem. Z. 1936. *284.* 238.

Malot, C., Massanalytische Bestimmung der Phosphorsäure durch Uraniumnitrat. — Chem. Centr. 1887. *18.* 873.

Marek J., Wellmann, O., und Urbányi, L., Rhachitisversuche beim Kalb und die Rhachitisätiologie. — Neumanns Arch. wiss. prakt. Tierheilk. 1935. *69.* 151.

Markert, W., Le rôle du rein dans l'acidose expérimentale chez des sujets sains. — C. r. Soc. Biol. 1933. *113.* 957.

Mason, K. E., The specificity of vitamin E for the testis. I. Relation between vitamins A and E. — J. Exp. Zoölogy 1930. *55.* 101.

Differences in testis injury, and repair after vitamin A-deficiency, vitamin E-deficiency, and inanition. — Am. J. Anat. 1933. *52.* 153.

Mason, K. A., and Ellison, E. T., Vaginal cornification as a criterion of vitamin A-deficiency in the rat. — The Anatomical Record. 1934. *58.* No 4. Abstr. P. 80.

— Changes in the vaginal epithelium of the rat after vitamin A-deficiency. — J. of Nutrition. 1935. *9.* 735.

Maugeri, S., e Nico, F., Sul significato dei cristalli di ossalato di calcio nel sedimento urinario. — Minerva Medica Turin. 1934. 1. 721. $^{26}/_{5}$.

Maxwell, J. Preston, Osteomalacia and diet. — Nutrition Abstr. and Rev. 1934. *4.* 1.

— Further studies in adult rickets (osteomalacia) and foetal rickets. — Proc. Roy. Soc. Med. 1934. *28.* 265.

Mayer, P., Allgemeine Untersuchung des Harns. — Siehe *C. Neuberg*: Der Harn. Berlin 1911.

Meckel. Zit. v. Lichtwitz 1929.

Medes, G., Magnesium metabolism on purified diets. — J. biol. Chem. 1927. *68.* 295.

— Solubility of calcium oxalate and uric acid in solutions of urea. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1932/33. *30.* 281.

Mendel, L. B., and Benedict, S. R., The paths of excretion for inorganic compounds. V. The excretion of calcium. — Am. J. Physiol. 1909/10. *25.* 23.

Mertz, H. O., and Lewis, C. J., A clinical study of urinary calculi in children. — The Urol. and Cut. Rev. 1934. *38.* 56.

Meyer, J., Om Urinvejs Konkrementernes Opløselighed. — Disputats. København 1927.

— Nordisk Kirurgisk Förenings förhandlingar. 20-de mötet. — Köpenhamn 1935.

Meyer zu Hörste, G., Magnesiumrachitis. — Klin. Wschr. 1932. *11.* 1796.

Michaux, A., Les teneurs en calcium des pumons et des reins chez les cobayes normaux, inanitiés ou atteints de scorbut aigu et de scorbut chronique. Observations de certains troubles vésicaux chez ie carencés. — C. r. Acad. Sci. 1934. *199.* 233.

Mitchell, H. S., and Miller, L., The relation of acid-base balance of the ration to the growth and reproductive functions of the rat. — J. Home Econ. 1931. *23.* 1043.

Mizuno, I., Experimentelle Untersuchungen über die Nieren- und Blasensteinbildung und ihre diätetische Behandlung. — Archiv f. klin. Chirurgie. 1935. *182.* 375.

Morgan, A. F., and Hunt, M. J., The vitamin B and G content of wheat products. — Cereal Chem. 1935. *12.* 411.

Mouriquand, G., Leulier, A., et Roche, A., Magnésium et rachitisme expérimental. — C. r. Soc. Biol. 1931. *107*. 676.

Muus, J., and Lebel, H., On complex calcium citrate. — Kgl. Danske Videnskabernes Selskab. Math.-Fys. Medd. 1936. *13*. 19.

Nagayama, T., and Munehisa, T., The calcium and phosphorus metabolism of guinea pigs fed on an Vitamin C free diet. — J. of Biochemistry. Tokio 1929. *11*. 191.

*Nelson, C. F., and Burns, W. E., — J. biol. Chem. 1916. *28*. 237.

Newcomb, C., The rôle of urinary colloids in the prevention of stone formation. — Ind. J. of Med. Res. 1930. *18*. 275.

Nicolaysen, R., Untersuchungen über die Kalkausscheidung bei Hunden. — Skand. Arch. f. Physiol. 1934. *69*. Suppl.

Orent, E. R., Kruse H. D., and McCollum, E. V., Studies on magnesium deficiency. 2. Species variation in symptomatology of magnesium deprivation. — Am. J. of Physiology 1932. *101*. 454.

– Chemical changes in the bone, with associated blood changes, resulting from magnesium deprivation. — J. biol. Chem. 1934. *106*. 573.

Orr, J. B., Food, Health and Income. London 1936.

Osborne, T. B., and Mendel, L. B., The comparative nutritive value of certain proteins in growth, and the problem of the protein minimum. — J. biol. Chem. 1915. *20*. 351.

— The incidence of phosphatic urinary calculi in rats fed on experimental rations. — J. Am. Med. Ass. 1917. *69*. 32.

Osborne, T. B., Mendel, L. B., Park, E. A., and Winternitz, M. C., Physiological effects of diets unusually rich in protein or inorganic salts. — J. biol. Chem. 1926. *71*. 317.

Östberg, O., Studien über die Zitronensäureausscheidung der Menschenniere in normalen und pathologischen Zuständen. — Skand. Arch. f. Physiol. 1931. *62*. 81.

*Otto, J. S., Phosphorus, calcium and protein. — 18th Rep. Direktor Vet. Services and animal Industr. Union S. Afrika 1932. 703. Zit. Nutr. Abstr. and Rev. 1933 34. *3*. 2519.

Palmer, L. S., Eckles, C. H., and Schutte, D. J., Magnesium sulfate as a factor in retention of calcium and phosphorus in cattle. — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1928. *26*. 58.

v. Pannewitz, G., Zur diätetischen Behandlung und Nachbehandlung der Nierensteine. — D. med. Wschr. 1929. *55*. 1078.

Petrunkina, A., Über die Bilanzen von Stickstoff, Kalk, Magnesium, Phosphor und Eisen bei Kindern von 7—8 Jahren. — Z. f. Kinderheilk. 1934. *56*. 219.

Perlmann, S., und Weber, W., Zur experimentellen Blasensteinerzeugung. — Münch. med. Wschr. 1930. *77*. 680.

Pincus, Massanalytische Bestimmung der Phosphorsäure durch essigsaures Uranoxyd. — Virchows Archiv. 1859. *16*. 137.

Pohl, J., Über den oxydativen Abbau der Fettkörper im thierischen Organismus. — Ann. f. exp. Path. u. Pharm. 1896. *37*. 413.

Polak, A., On the relation between kidneystone- and bladderstone-formation and nutrition. — Archives Néerlandaises de Physiologie de l'Homme et des Animaux 1934. *19*. 2. 1761.

— Experimenteel veroorzaken van Nier- en Blaassteenen door middel van de voeding. — Dissertation. Amsterdam 1936.

— Verdere onderzoekingen over het verband tuschen de vorming van niersteenen en blaassteenen en de voeding. — Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde. 1936. *80*. 5648.

Polvogt, L. M., McCollum, E. V., and Simmonds, N., The production of kidney lesions in rats by diets defective in that they contained excessive amounts of proteins. — Bull. Johns Hopkins Hosp. 1923. *34*. 168.

Pribyl, E., Action de l'ion magnésium sur le métabolisme du calcium dans l'organisme. — C. r. Soc. Biol. 1929. *102*. 258.

Pugsley, L. I., and Anderson, E., The effect of administration of calciferol on the increased calcium excretion induced by thyroxine. — Biochem. J. 1934. *28*. 1313.

Randoin, L., et Quenille, S., L'évolution de l'avitaminose A peut-elle être influencée par la nature et les proportions des protides du régime de base. — C. R. Acad. Sci. 1934. *198*. 1942.

Ranganathan, S., Researches on »stone». Pt. IX. Studies in calcium and phosphorus metabolism. — Ind. J. med. Res. 1931. *19*. 1.

Renvall, G., Zur Kenntniss des Phosphor-, Calcium- und Magnesiumumsatzes beim erwachsenen Menschen. — Skand. Arch. f. Physiol. 1904. *16*. 94.

Roche, A., Etude du bilan prosphoré chez le Rat soumis à un régime rachitigène riche en calcium, en strontium ou en magnésium. — Bull. Soc. Chim. Biol. Paris. 1932. *14*. 634.

Rosenbach, Kritischer und experimenteller Beitrag zur Frage der Entstehung der Nierensteine. — Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 1911. *22*. 630.

Rost, F., Über Blasen- und Nierensteine. — Arch. f. klin. Chir. 1930. *162*. 701.

Rubner, Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med. u. öff. Sanitätswesen 1920. *3*. 60. Zit. v. C. Tigerstedt.

Runeberg, B., Anaerobier och urinstenar. — Finska Läkaresällskap. förh. 1935. *77*. 737.

*Saiki, S., Vitamin D and calculi formation. — J. Orient. Med. 1933. *19*. 57.

Salter, W. T., and Aub, J. C., Studies of calcium and phosphorus metabolism. IX. Deposition of calcium in bone in healing scorbutus. — Arch. of Pathol. 1931. *11*. 380.

*Sawyer, M., Baumann, L., and Stevens T., The mineral loss during acidosis. — J. biol. Chem. 1918. *33*. 103.

Scheunert, A., Über den Gehalt von Weizen- und Roggenkeimen an Vitaminen. Bioch. Z. 1927. *183*. 113.

— Über den Vitamin-B-Gehalt verschiedener Hefen und damit hergestellter Weizenbrote. — Ebenda 1929. *212*. 80.

Schioppa, L., Experimentelle Untersuchungen über das Vitamin E. — Z. f. Vitaminforsch. 1935. *4*. 81.

Schmid, E. E., Über die oxalsaure Kalkerde. — Ann. d. Chemie u. Pharmacie 1856. *97*. 225.

Schrumpf-Pierron, P., La teneur en minéraux de la nourriture du fellah. — Bull. Inst. d'Egypte. 1932. *14*. 153.

Schuck, C., Urinary excretion of citric acid. — J. Nutrition. 1934. *7*. 679.

Schultzer, P., Studies on calcium and phosphorus metabolism. — Acta Med. Scand. 1928. Suppl. XXVI. 560.

Sendroy, J., Jr and Hastings, A. B., The solubility of tertiary calcium phosphate in salt solutions and biological fluids. — J. biol. Chem. 1926/7. *71*. 783.

Shelling, D. H., Kramer, B., and Orent, E. R., Studies upon calcification in vitro. III. Inorganic factors determining calcification. — J. biol. Chem. 1928. *77*. 157.

*Sherman, Mettler and Sinclair. — U. S. Dep. of agric. Off. of exp. Stat. 1910. 227. Zit. v. C. Tigerstedt.

Sherman, H. C., Phosphorus requirements of maintenance in man. — J. biol. Chem. 1920. *41*. 172.

— Some quantitative aspects of the mineral metabolism. — Nutr. Abstr. and Rev. 1932. *1*. 617.

— Chemistry of Food and Nutrition. IV Ed. New York 1932.

Shipley, P. G., McCollum, E. V., and Simmonds, N. Studies on experimental rickets. IX. Lesions in the bones of rats suffering from uncomplicated Beri-Beri. — J. biol. Chem. 1921. *49*. 399.

Simola, P. E. Knochen- und Zahnveränderungen bei A- und B-Avitaminose. — Bioch. Z. 1932. *254*. 245.

Sjollema, B., Magnesium-gebrek als oorzaak van excitatie-verschijnselen en tetanie. Tijdskr. v. Diergeneesk. 1932. *59*. 1052.

* — Stoffwechselstörungen des Rindes. — Acta vet. Neerl. 1933. *1*. Nr 2.

Sjollema, B, und Seekles, L., Der Magnesiumgehalt des Blutes, besonders bei Tetanie. Klin. Wschr. 1932. *11*. 989.

Slonaker, J. R., The effect of different per cents of protein in the diet. V. The Offspring. — Am. J. Physiol. 1931. *97*. 573.

Slonaker, J. R., The effect of different per cents of protein in the diet on bachelor and virgin rats. — Am. J. Physiol. 1935. *113*. 159.

Smith, M. C., and Lantz, E. M., Changes in the incisors of rats fed a ration deficient in vitamin A. — J. Dent. Res. 1932. *12*. 556.

Souchay, A., und Lenssen, E., Über die Oxalate der Alkalien und alkalischen Erden. — Ann. d. Chemie u. Pharm. 1856. *100*. 308.

Steenbock, H., Nelson, V. E., and Hart, E. B., Acidosis in omnivora and herbivora and its relation to protein storage. — J. biol. Chem. 1914, *19*. 399.

Stehle, R. L., A study of the effect of hydrochloric acid on the mineral excretion of dogs. — J. biol. Chem. 1917. *31*. 461.

*Steinitz, F., — Jahrb. f. Kinderheilk. 1903. *57*. 689. und 1904. *59*. 447. — Monatschr. f. Kinderh. 1902. *1*. 225.

Stolba, F., Bericht v. H. Fresenius. Chemische Analyse anorganischer Körper. — Z. f. analyt. Chem. 1877. *16*. 100.

— Referiert v. R. Brandis. Jodometrische Bestimmung der Phosphorsäure und des Magnesiums in Magnesiumammoniumphosphatniederschlag. — Z. f. analyt. Chem. 1910. *49*. 152.

Stradomsky, N., Die Bedingungen der Oxalsäure-Bildung im menschlichen Organismus. — Virchows Archiv. 1901. *163*. 404.

Stransky, E., Untersuchungen über die Magnesiumnarkose. — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1915. *78*.

Strauss, K., Beobachtungen bei Hypervitaminose A. — Beitr. z. pathol. Anatom. u. z. Allg. Pathol. 1934. *94*. 345.

Süllman, H., und Schaerer, E., Über die Ausscheidung und die jodometrische Bestimmung der Zitronensäure im Harn. — Schw. med. Wschr. 1932. N:o 27. 619.

Szigmondy, R., Kolloidchemie. Leipzig 1922. S. 173.

Thunberg, T., Einige Beobachtungen über Hypo- und Hypercitrikaemie. — Proc. Roy. Physiograph. Soc. at Lund. 1933. Bd *3*. Nr 17.

— Zink als stimulierendes Mittel für die Indikatorentfärbung in gewissen Dehydrogenasesystemen aus Pflanzensamen. — Ebenda. 1934. Bd *4*. Nr 18.

Tibbets, D. M., McLean, R., and Aub, J. C., Studies of calcium and phosphorus metabolism. XX. The high calcium excretion in exophthalmic goiter is not due to vitamin D deficiency. — J. Clin. Invest. 1932. *11*. 1273.

Tigerstedt, C., Zur Kenntnis der Zufuhr von P, Ca und Mg bei frei gewählter Kost. — Skand. Arch. f. Physiol. 1929. *56*. 265.

Toepfer, E. W., and Sherman, H. C., The effect of liberal intakes of calcium or calcium and phosphorus on growth and body calcium. — J. biol. Chem. 1936. *115*. 685.

Toverud, K. U., Ernæringsproblemer under svangerskab og diegivning. Hospitalstidende 1934. *77*. Proc. Nr 15. Foren. f. Gynæk. og Obstetr. Forh. 1. $^{11}/_{11}$ 1933.

Treadwell, F. P., und Treadwell, W. D., Kurzes Lehrbuch der analytischen Chemie. 1923.

Tuffier. Zit. v. Rosenbach.

Tufts, E. V., and Greenberg, D. M., Calcium involvement in Magnesium deficiency. — Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 1936. *34*. 292.

Tum Suden, C., and Alley, O. E., Further evidence of insusceptibility of the rat to a dietary deficiency of vitamin C. — Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 1935. *32*. 753.

Ultzmann, R., Microlithiasis. — Z. f. Urologie. 1934. *28*. 194.

Underhill, F. P., Honeij, J. A., and Bogert, L. J., Studies on calcium and magnesium metabolism in disease. II. Calcium and Magnesium metabolism in multiple cartilagineous exostosis. — J. exp. Med. 1920. *32*. 65.

Walker, B. S., and Walker, E. W., Normal magnesium metabolism and its significant disturbances. — J. Lab. and Clin. Med. 1936. *21*. 713.

Watchorn, E., The effects of excessive intake of magnesium by the rat; especially concerning the factors relating to the production of renal calculi. — J. Hyg. 1932. *32*. 156.

Weiser, St., und Zaitschek, A., Über den Einfluss der Menge des kohlensauren Kalkes und des Lebensalters auf den Kalk- und Phosphorumsatz des Yorkshire-Schweines. — Fortschr. d. Landwirtschaft 1928. *3.* 451.

Werner, A., Neuere Anschauungen auf dem Gebiete der anorganischen Chemie. Braunschweig 1908.

Westerlund, A., Om sambandet mellan citronsyra och calcium i urinen. Årsskrift för Lantbruks- och Mejeriinstitutet vid Alnarp. 1931.

— Fat and calcium metabolism. I. The influence of tripalmitin and triolein upon the fecal output of Ca in full-grown rats. Lantbrukshögskolans Ann. 1934. *1.* 1.

— Fat and calcium metabolism III. The influence of butter and margarine upon the fecal output of Ca in full-grown rats. Ebenda 1935. *2.* 51.

Widmark, E. M. P. och Lanke, L. Swenander, Fysiologiska och kemiska studier över de svenska brödsorterna V. Tidskrift för hemmet Uppsala 1928. *25.* 113.

Widmark, E. M. P. und Ahldin, G., Der Oxalsäuregehalt in vegetabilischen Nahrungsmitteln. — Bioch. Z. 1933. *265.* 241.

Widmark, E. M. P. och Neymark, M., En jämförelse mellan det näringsfysiologiska värdet av smör och margarin, grundad på en sammanställning av den nyare litteraturen på detta område. — Årsskrift från Alnarps Lantbruks-, Mejeri- och Trädgårdsinstitut. Malmö 1936.

*Vilain, Frères. Zit. von Delbet.

Wiley, F. H., Wiley, L. L., and Waller, D. S., The effect of the ingestion of sodium, potassium and ammoniumchlorides and sodium bicarbonate on the metabolism. of inorganic saltes and water. — J. biol. Chem. 1933. *101.* 73.

Willimott, S. G., and Wokes, F., Some constituents of dried yeast and yeast extracts. Their application in human nutrition. — Lancet 1928, *215.* 668.

Wilson, D. C., The incidence of osteomalacia and late rickets in Northern India. — Lancet 1931 *221.* 10.

— Additional factors in the treatment of late rickets and osteomalacia. — Ebenda 1932. *222.* 1142.

— Results of mass treatment of late rickets and osteomalacia. — Ebenda 1933. *225.* 919.

Wladimirowa, E. A., und Martinsson, E. E., Vergleichendes Studium der Wirkung von essigsaurem Natrium und Calcium bei Einführung in den Magen auf die Zusammensetzung des Harns und die Alkalireserve des Blutes. — Biochem. Z. 1932. *247.* 153.

Wolfe, J. M., and Salter, H. P. Jr., Vitamin A deficiency in the albino mouse. — J. Nutrition. 1931. *4.* 185.

Wulff, H. B., Die Zuverlässigkeit der Röntgendiagnostik — besonders hinsichtlich des Wertes der Urographie — und die Prognose bei Nieren- und Harnleitersteinen. — Acta Radiolog. 1936. Suppl. XXXII.

Young, H. McClure, The prophylaxis of urinary calculous. — Urol. and Cut. Rev. 1934. *38.* 76.

Zucker, T. F., The relation of acid base equilibrium in the body to excretion of phosphorus and calcium. — Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 1921. *18.* 272.